

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 5 月 10 日 (10.05.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/32164 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/155, 31/245, 31/18, 31/275, 31/166, 31/502, 31/36, 31/4035, 31/42, 31/429, 31/505, 31/403, 31/416, 31/4192, 31/404, 31/4245, 31/415, 31/519, 31/428, 31/352, 31/4453, 31/40, 31/343, 31/433, 31/472, 31/47, 31/5375, 31/381, 31/44, 31/45, 31/505, 31/351, 31/341, 31/357, 31/426, 31/445, 31/4402, 31/522, C07C 317/40, 323/65, 323/12, 323/19, 323/41
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤正和 (SATO, Masakazu) [JP/JP]. 宮田 則之 (MIYATA, Noriyuki) [JP/JP]. 石井孝明 (ISHII, Takaaki) [JP/JP]. 小林結子 (KOBAYASHI, Yuko) [JP/JP]. 天田英明 (AMADA, Hideaki) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/07694
- (22) 国際出願日: 2000 年 11 月 1 日 (01.11.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
- | | | |
|-----------------|-------------------------------|----|
| 特願平 11/311137 | 1999 年 11 月 1 日 (01.11.1999) | JP |
| 特願平 11/372347 | | |
| | 1999 年 12 月 28 日 (28.12.1999) | JP |
| 特願平 2000-180472 | | |
| | 2000 年 6 月 15 日 (15.06.2000) | JP |
| 特願平 2000-180473 | | |
| | 2000 年 6 月 15 日 (15.06.2000) | JP |
| 特願平 2000-180476 | | |
| | 2000 年 6 月 15 日 (15.06.2000) | JP |
| 特願平 2000-180478 | | |
| | 2000 年 6 月 15 日 (15.06.2000) | JP |
- (81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, JP, KR, US.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: INHIBITOR FOR 20-HETE-YIELDING ENZYME

(54) 発明の名称: 20-HETE 産生酵素阻害剤

(57) Abstract: An inhibitor for 20-hydroxyeicosatetraenoic acid production which comprises as the active ingredient a specific hydroxyformamidine derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof. It is useful especially as a remedy for kidney diseases, cerebrovascular diseases, or circulatory diseases. The novel hydroxyformamidine derivative or pharmacologically acceptable salt thereof is also provided.

(57) 要約:

本発明は特定のヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする 20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤である。本発明は、特に、腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬として有用である。

また、本発明は、新規なヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩をも提供するものである。

WO 01/32164 A1

明細書

20-HETE産生酵素阻害剤

技術分野

本発明は、アラキドン酸から生合成される20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(20-HETE)の産生酵素を阻害するヒドロキシホルムアミジノベンゼン誘導体に関する。

背景技術

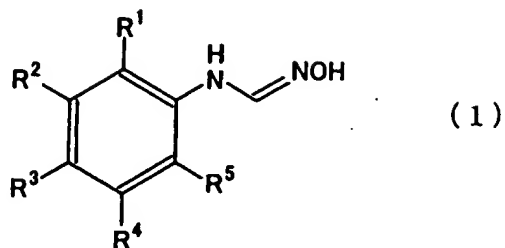
アラキドン酸から産生される生理活性物質として、従来より、シクロオキシゲナーゼによって産生されるプロスタグランジン類及びリポキシゲナーゼによって産生されるリポキシゲナーゼ類が広く知られている。しかし、近年、チトクロームp450属に属する酵素によってアラキドン酸から産生される20-HETEが生体内で多彩な働きをしていることが明らかとされつつある(J. Vascular Research, 第32巻, 第79頁(1995))。これまでに20-HETEは腎臓、脳血管等の主要臓器において微小血管を収縮又は拡張させることや細胞増殖を惹起することが明らかにされており、生体内で重要な生理作用を演じていると共に各種腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患等の病態に深く関与していることが示唆されている(J. Vascular Research, 第32巻, 第79頁(1995)、Am. J. Physiol., 第277巻, R607頁(1999)等)。

発明の開示

本発明は、腎臓、脳血管等の主要臓器における微小血管収縮又は拡張、或いは、細胞増殖惹起に関与する20-HETEの産生を阻害する薬剤を提供することを目的としている。

本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、ある特異な部分構造を有する芳香族化合物が意外にも20-HETEの産生酵素の阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明の一つの形態は、次の一般式 (1)



[式中、 $R^1 \sim R^5$ は、

同一又は相異なって、水素原子；水酸基；カルボキシ基；ハロゲン原子； C_{1-14} アルキル基；1～6個のハロゲン原子で置換された C_{1-14} アルキル基； C_{2-6} アルケニル基； C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基； C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基； C_{2-6} アルキニル基； C_{3-8} シクロアルキル基； C_{3-8} シクロアルコキシ基； C_{2-10} アルカノイル基； C_{1-6} ヒドロキシアルキル基；1～6個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} ヒドロキシアルキル基； C_{2-6} アルコキシカルボニル基；3-フェニル-2-プロペニルオキシカルボニル基； C_{2-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基；ジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{2-6} アルコキシカルボニル基；モノ又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基； C_{2-10} アルカノイルアミノ基； C_{1-6} アルキル基で置換された C_{2-6} アルカノイルアミノ基；ベンゾイルアミノ基；カルバモイル基； C_{1-6} アルキル基又はフェニル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基； $N-(N', N' - \text{ジ} C_{1-6} \text{アルキルアミノ} C_{1-6} \text{アルキル})$ カルバモイル基；シアノ基；シアノ C_{1-6} アルキル基；ニトロ基；チオール基；フェノキシ基； C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選択される1～3個で置換されたフェノキシ基；フェニルチオ基；ニトロフェニルチオ基； C_{1-6} アルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基； C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基；ベンゼン環が1～5個のハロゲン原子で置換されたフェニルスルホニル C_{1-6} アルキルチオ基；フェニル基；ベンジル基；シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基；ビフェニル基； α -シアノベンジル基；1～5個のハロゲン原子で置換された α -シアノベンジル基；ピシクロ[2. 2. 1]-ヘプター-5-エン-2, 3-ジカルボキシイミジル基で置換されたベンジ

ル基；ベンゾイル基；スチリル基；C₁₋₆アルコキシ基及びジC₁₋₆アルキルアミノアルキル基からなる群から選択される1～5個で置換されたスチリル基；ピロリジノ基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピリジル基；ピリミジニル基；C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたピリミジニル基；フタルイミドイル基；1～3個のハロゲン原子で置換されたフタルイミドイル基；N-カルバソリル基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたジオキソピペリジニル基；フェニルスルホニルアミノ基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたフェニルスルホニルアミノ基；C₁₋₆アルキルアミノスルホニルC₁₋₆アルキル基；チアジアソリル基；オキサジアソリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基で置換されたオキサジアソリル基；ピロリジニル基；ピラゾリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びトリフルオロメチル基からなる群から選択される1～3個で置換されたピラゾリル基；フリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₂₋₆アルコキシカルボニル基からなる群から選択される1～3個で置換されたフリル基；チエノピリミジニルチオ基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチエノピリミジニルチオ基；チエノピリジルチオ基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチエノピリジルチオ基；ベンゾチアソリルチオ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたベンゾチアソリルチオ基；式-Y-(CR⁶¹R⁶²)_m-(CR⁶³R⁶⁴)_n-R' [式中、Yは酸素原子又は硫黄原子であり；R⁶¹、R⁶²、R⁶³及びR⁶⁴は同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基又はトリフルオロメチル基であり；R'は水素原子；ハロゲン原子；C₁₋₁₄アルキル基；C₃₋₈シクロアルキル基；C₃₋₈シクロアルコキシ基；C₂₋₁₀アルケニル基；C₂₋₆アルキニル基；フェニル基；ニトロ基、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、フェニル基、フェノキシ基、フェネチル基、C₂₋₆アルコキシカルボニル基及びハロゲン原子からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基；シアノ基；カルボキシル基；C₁₋₆アルコキシ基；C₁₋₆ヒドロキシアルキル基；C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ基；C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ基；C₁₋₆アルキルチオ基；C₂₋₆アルカノイルオキシ基；C₂₋₆アルカノイル

オキシC₁₋₆アルキル基；フェノキシ基；フェニルチオ基；N-C₁₋₆アルキル
トルイジノ基；ピロリジノ基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピリジル基；C₁₋₆
アルキル基で置換されたピリジル基；C₁₋₆アルキル基で置換されたピペリジ
ノ基；C₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリジル基；C₁₋₆アルキル基で置換され
たピロリジノ基；C₁₋₆アルキル基で置換されたモルホリノ基；モルホリニル基；
C₁₋₆アルキル基で置換されたモルホリニル基；ホモモルホリニル基；チオモルホ
リノ基；C₁₋₆アルキル基で置換されたチオモルホリノ基；チオモルホリニル基；
C₁₋₆アルキル基で置換されたチオモルホリニル基；ピペラジニル基；4位がC₁₋₆
アルキル基で置換されたピペラジニン-1-イル基；ホモピペリジニル基；C₁₋₆
アルキル基で置換されたホモピペリジニル基；ピリジルチオ基；キノリル基；フ
リル基；オキセタニル基；オキシラニル基；ジオキシラニル基；C₁₋₆アルキル
基で置換されたジオキシラニル基；オキサニル基；ジオキサニル基；C₁₋₆アルキ
ル基で置換されたジオキサニル基；ベンゾジオキサニル基；ピロリドン-1-イ
ル基；ピロリジニル基；N-C₁₋₆アルキルピロリジニル基；ピペリジニル基；
N-C₁₋₆アルキルピペリジニル基；ピロリル基；チエニル基；チアゾリル基；
1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアゾリル基；C₁₋₆アルキル基で置
換された2, 6-プリンジオン-7-イル基；フルフリル基；ジC₁₋₆アルキル
アミノ基；C₂₋₆アルコキシカルボニル基；又はジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆ア
ルコキシ基であり：mは1～6の整数；及びnは0～6の整数である]で示され
る基；又は、式-SO₂NR⁸R⁹ [式中、R⁸及びR⁹は、同一又は相異なって、水
素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₆アルカノイル基、イソオキサゾリル基、1～
3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたイソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、
1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアジアゾリル基、チアゾリル基、1
～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアゾリル基、ピリジル基、1～3個のC₁₋₆
アルキル基で置換されたピリジル基、ピリミジニル基、1～3個のC₁₋₆ア
ルキル基で置換されたピリミジニル基、1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換さ
れたピリミジニル基、ピリダジニル基、1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換さ
れたピリダジニル基、インダゾリル基又はC₁₋₆アルキル基でモノ又はジ置換さ
れたカルバモイル基であるか、或いは、一緒になって隣接する窒素原子とともに

3, 5-ジオキソピペラジノ基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基を形成する基である]で示される基であるか、

或いは、 $R^1 \sim R^6$ のうち、隣り合ういずれかの2つはベンゼン環とともに、フタルイミド環； C_{1-6} アルキル基で置換されたフタルイミド環；インドール環；インダン環；インダゾール環；ベンゾトリアゾール環；S, S-ジオキソベンゾチオフェン環；2, 3-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール環；ジベンゾフラン環； C_{1-6} アルコキシ基で置換されたジベンゾフラン環；フルオレン環；ハロゲン原子で置換されたフルオレン環；ピレン環；カルボスチリル環； C_{1-6} アルキル基で置換されたカルボスチリル環；ナフタレン環；シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基及び C_{1-6} アルキル基からなる群から選択される1~3個で置換されたナフタレン環；1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン環；キノリン環； C_{1-6} アルキル基で置換されたキノリン環；イソキノリン環；2-オキソ- α -クロメン環； C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基からなる群から選択される1~3個で置換された2-オキソ- α -クロメン環；シンノリン環； C_{1-6} アルキル基で置換されたシンノリン環；フラジンジオン環；ベンゾチアゾール環； C_{1-6} アルキル基で置換されたベンゾチアゾール環；ベンゾジオキソラン環；ベンゾブチロラクトン環を形成する]で表されるヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤である。

上記一般式(1)では、 $R^1 \sim R^6$ が、同一又は相異なって、水素原子；水酸基；カルボキシル基；ハロゲン原子； C_{1-14} アルキル基；1~6個のハロゲン原子で置換された C_{1-14} アルキル基； C_{2-6} アルキニル基； C_{3-8} シクロアルキル基； C_{3-8} シクロアルコキシ基； C_{2-10} アルカノイル基； C_{1-6} ヒドロキシアルキル基；1~6個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} ヒドロキシアルキル基； C_{2-6} アルコキシカルボニル基；3-フェニル-2-プロペニルオキシカルボニル基； C_{2-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基；ジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{2-6} アルコキシカルボニル基；モノ又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基； C_{2-10} アルカノイルアミノ基； C_{1-6} アルキル基で置換された C_{2-6} アルカノイルアミノ基；ベンゾイルアミノ基；カルバモイル基； C_{1-6} アルキル基又はフェニル基でモ

ノ又はジ置換されたカルバモイル基；N-(N', N'-ジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル)カルバモイル基；シアノ基；シアノC₁₋₆アルキル基；ニトロ基；チオール基；フェノキシ基；C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選択される1～3個で置換されたフェノキシ基；フェニルチオ基；ニトロフェニルチオ基；C₁₋₆アルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基；C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆アルキル基；ベンゼン環上が1～5個のハロゲン原子で置換されたフェニルスルホニルC₁₋₆アルキルチオ基；フェニル基；ベンジル基；シアノ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基；ビフェニル基； α -シアノベンジル基；1～5個のハロゲン原子で置換された α -シアノベンジル基；ビシクロ[2.2.1]-ヘプタ-5-エン-2,3-ジカルボキシイミジル基で置換されたベンジル基；ベンゾイル基；スチリル基；C₁₋₆アルコキシ基及びジC₁₋₆アルキルアミノアルキル基からなる群から選択される1～5個で置換されたスチリル基；ピロリジノ基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピリジル基；ピリミジニル基；C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたピリミジニル基；フタルイミドイル基；1～3個のハロゲン原子で置換されたフタルイミドイル基；N-カルバゾリル基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたジオキソピペリジニル基；フェニルスルホニルアミノ基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたフェニルスルホニルアミノ基；C₁₋₆アルキルアミノスルホニルC₁₋₆アルキル基；チアジアゾリル基；オキサジアゾリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基；ピロリジニル基；ピラゾリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びトリフルオロメチル基からなる群から選択される1～3個で置換されたピラゾリル基；フリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₂₋₆アルコキシカルボニル基からなる群から選択される1～3個で置換されたフリル基；チエノピリミジニルチオ基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチエノピリミジニルチオ基；チエノピリジルチオ基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチエノピリジルチオ基；ベンゾチアゾリルチオ基、1～3個のハロゲン原

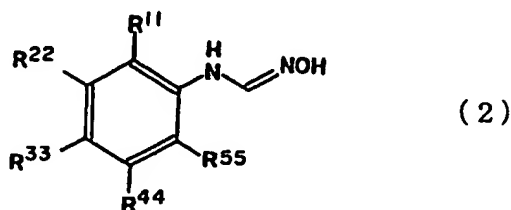
子で置換されたベンゾチアソリルチオ基；又は、式 $-Y-(CR^{61}R^{62})_m-(CR^{63}R^{64})_n-R^7$ [式中、Yは酸素原子又は硫黄原子であり； R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 及び R^{64} は同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又はトリフルオロメチル基であり； R^7 は水素原子；ハロゲン原子； C_{1-14} アルキル基； C_{3-8} シクロアルキル基； C_{2-10} アルケニル基； C_{2-6} アルキニル基；フェニル基；ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、フェニル基、フェノキシ基、フェネチル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基及びハロゲン原子からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基；シアノ基；カルボキシ基； C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} ヒドロキシアルキル基； C_{3-8} シクロアルコキシ基； C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} アルキルチオ基； C_{2-6} アルカノイルオキシ基； C_{2-6} アルカノイルオキシ C_{1-6} アルキル基；フェノキシ基；フェニルチオ基； $N-C_{1-6}$ アルキルトルイジノ基；ピロリジノ基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピリジル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたピリジル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたピペリジノ基； C_{1-6} アルコキシ基で置換されたピリジル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたピロリジノ基； C_{1-6} アルキル基で置換されたモルホリノ基；モルホリニル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたモルホリニル基；ホモモルホリニル基；チオモルホリノ基； C_{1-6} アルキル基で置換されたチオモルホリノ基；チオモルホリニル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたチオモルホリニル基；ピペラジニル基；4位が C_{1-6} アルキル基で置換されたピペラジン-1-イル基；ホモピペリジニル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたホモピペリジニル基；ピリジルチオ基；キノリル基；フリル基；オキセタニル基；オキソラニル基；ジオキソラニル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたジオキソラニル基；オキサニル基；ジオキサニル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたジオキサニル基；ベンゾジオキサニル基；ピロリドン-1-イル基；ピロリジニル基； $N-C_{1-6}$ アルキルピロリジニル基；ピペリジニル基； $N-C_{1-6}$ アルキルピペリジニル基；ピロリル基；チエニル基；チアソリル基；1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたチアソリル基； C_{1-6} アルキル基で置換された2, 6-プリンジオン-7-イル基；フルフリル基；ジ C_{1-6} アルキルアミノ基； C_{2-6} アルコキシカルボニル基；

又はジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキシ基；mは1～6の整数；及びnは0～6の整数である]で示される基であることが好ましい。

また、本発明の20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤では、上記一般式(1)の化合物のうち、R¹、R²、R⁴及びR⁵が水素原子であるもの又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とすることが好ましい。

また、本発明の他の形態は、上記一般式(1)の化合物のうち、新規な化学構造を有するヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

すなわち、本発明の他の形態は、次の一般式(2)



[式中、R¹¹～R⁵⁵は、その少なくとも1つが、C₅₋₁₄アルキル基；C₂₋₆アルケニル基；C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基；C₂₋₆アルキニル基；C₃₋₈シクロアルキル基；C₃₋₈シクロアルコキシ基；C₂₋₁₀アルカノイル基；C₁₋₆ヒドロキシアルキル基；1～6個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆ヒドロキシアルキル基；C₂₋₆アルコキシカルボニル基；3-フェニル-2-プロペニルオキシカルボニル基；C₂₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル基；ジC₁₋₆アルキルアミノC₂₋₆アルコキシカルボニル基；モノ又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ基；C₂₋₁₀アルカノイルアミノ基；C₁₋₆アルキル基で置換されたC₂₋₆アルカノイルアミノ基；ベンゾイルアミノ基；カルバモイル基；C₁₋₆アルキル基又はフェニル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基；N-(N'，N'-ジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル)カルバモイル基；シアノ基；シアノC₁₋₆アルキル基；C₁₋₆アルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基；C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆アルキル基；ベンゼン環が1～5個のハロゲン原子で置換されたフェニルスルホニルC₁₋₆アルキルチオ基；フェニル基；ベンジル基；シアノ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択され

る1～3個で置換されたフェニル基；ビフェニル基； α -シアノベンジル基；1～5個のハロゲン原子で置換された α -シアノベンジル基；ビスクロ〔2, 2, 1〕-ヘプター-5-エン-2, 3-ジカルボキシミジル基で置換されたベンジル基；ベンゾイル基；スチリル基； C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} アルキルアミノアルキル基からなる群から選択される1～5個で置換されたスチリル基；ピロリジノ基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピリジル基；ピリミジニル基； C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたピリミジニル基；フタルイミドイル基；1～3個のハロゲン原子で置換されたフタルイミドイル基；N-カルバゾリル基；1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたジオキソピペリジニル基；フェニルスルホニルアミノ基；1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたフェニルスルホニルアミノ基； C_{1-6} アルキルアミノスルホニル C_{1-6} アルキル基；チアジアゾリル基；オキサジアゾリル基；ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基；ピロリジニル基；ピラゾリル基；ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基及びトリフルオロメチル基からなる群から選択される1～3個で置換されたピラゾリル基；フリル基；ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基及び C_{2-6} アルコキシカルボニル基からなる群から選択される1～3個で置換されたフリル基；チエノピリミジニルチオ基；1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたチエノピリミジニルチオ基；チエノピリジニルチオ基；1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたチエノピリジニルチオ基；ベンゾチアゾリルチオ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたベンゾチアゾリルチオ基；式 $-Y-(CR^{61}R^{62})_m-(CR^{63}R^{64})_n-R^{77}$ 〔式中、Yは酸素原子又は硫黄原子であり； R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 及び R^{64} は同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又はトリフルオロメチル基であり； R^{77} はハロゲン原子； C_{4-14} アルキル基； C_{3-8} シクロアルキル基； C_{2-10} アルケニル基； C_{2-6} アルキニル基；フェニル基；ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、フェニル基、フェノキシ基、フェネチル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基及びハロゲン原子からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基；シアノ基；カルボキシル基； C_{1-6} アルコキ

シ基；C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ基；C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ基；C₁₋₆ヒドロキシアルキル基；C₃₋₈シクロアルコキシ基；C₁₋₆アルキルチオ基；C₂₋₆アルカノイルオキシ基；C₂₋₆アルカノイルオキシC₁₋₆アルキル基；フェノキシ基；フェニルチオ基；N-C₁₋₆アルキルトルイジノ基；ピロリジノ基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピリジル基；C₁₋₆アルキル基で置換されたピリジル基；C₁₋₆アルキル基で置換されたピペリジノ基；C₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリジル基；C₁₋₆アルキル基で置換されたピロリジノ基；C₁₋₆アルキル基で置換されたモルホリノ基；モルホリニル基；C₁₋₆アルキル基で置換されたモルホリニル基；ホモモルホリニル基；チオモルホリノ基；C₁₋₆アルキル基で置換されたチオモルホリノ基；チオモルホリニル基；C₁₋₆アルキル基で置換されたチオモルホリニル基；ピペラジニル基；4位がC₁₋₆アルキル基で置換されたピペラジン-1-イル基；ホモピペリジニル基；C₁₋₆アルキル基で置換されたホモピペリジニル基；ピリジルチオ基；キノリル基；フリル基；オキセタニル基；オキサニル基；ジオキサニル基；C₁₋₆アルキル基で置換されたジオキサニル基；オキサニル基；ジオキサニル基；C₁₋₆アルキル基で置換されたジオキサニル基；ベンゾジオキサニル基；ピロリドン-1-イル基；ピロリジニル基；N-C₁₋₆アルキルピロリジニル基；ピペリジニル基；N-C₁₋₆アルキルピペリジニル基；ピロリル基；チエニル基；チアゾリル基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアゾリル基；C₁₋₆アルキル基で置換された2,6-プリンジオン-7-イル基；フルフリル基；ジC₁₋₆アルキルアミノ基；C₂₋₆アルコキシカルボニル基；又はジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキシ基；であり：mは1～6の整数：及びnは0～6の整数である]で示される基；又は、式-SO₂NR⁸R⁹ [式中、R⁸及びR⁹は、同一又は相異なって、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₆アルカノイル基、イソオキサゾリル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたイソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアジアゾリル基、チアゾリル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアゾリル基、ピリジル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたピリジル基、ピリミジニル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたピリミジニル基、1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリミ

ジニル基、ピリダジニル基、1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリダジニル基、インダゾリル基又はC₁₋₆アルキル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基であるか、或いは、一緒になって隣接する窒素原子とともに3,5-ジオキソピペラジノ基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基を形成する基である]で示される基であるか、

或いは、R¹¹～R⁶⁶のうち、隣り合ういずれかの2つはベンゼン環とともに、フタルイミド環；C₁₋₆アルキル基で置換されたフタルイミド環；インドール環；インダン環；インダゾール環；ベンゾトリアゾール環；S,S-ジオキソベンゾチオフェン環；2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]ベンゾチアゾール環；ジベンゾフラン環；C₁₋₆アルコキシ基で置換されたジベンゾフラン環；フルオレン環；ハロゲン原子で置換されたフルオレン環；ピレン環；カルボスチリル環；C₁₋₆アルキル基で置換されたカルボスチリル環；ナフタレン環；シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基及びC₁₋₆アルキル基からなる群から選択される1～3個で置換されたナフタレン環；1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン環；キノリン環；C₁₋₆アルキル基で置換されたキノリン環；イソキノリン環；2-オキソ- α -クロメン環；C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基及びC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基からなる群から選択される1～3個で置換された2-オキソ- α -クロメン環；シンノリン環；C₁₋₆アルキル基で置換されたシンノリン環；フタラジンジオン環；ベンゾチアゾール環；C₁₋₆アルキル基で置換されたベンゾチアゾール環；ベンゾジオキソラン環；ベンゾブチロラクトン環を形成する基であり、且つ、他のR¹¹～R⁶⁶は、同一又は相異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基又はハロゲン原子である]で表されるヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

一般式(2)の化合物においては、R¹¹～R⁶⁶の少なくとも1つが、C₆₋₁₄アルキル基；C₂₋₆アルキニル基；C₃₋₈シクロアルキル基；C₃₋₈シクロアルコキシ基；C₂₋₁₀アルカノイル基；C₁₋₆ヒドロキシアルキル基；1～6個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆ヒドロキシアルキル基；C₂₋₆アルコキシカルボニル基；3-フェニル-2-プロペニルオキシカルボニル基；C₂₋₆アルコキシカル

ルボニルC₁₋₆アルキル基；ジC₁₋₆アルキルアミノC₂₋₆アルコキシカルボニル基；モノ又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ基；C₂₋₁₀アルカノイルアミノ基；C₁₋₆アルキル基で置換されたC₂₋₆アルカノイルアミノ基；ベンゾイルアミノ基；カルバモイル基；C₁₋₆アルキル基又はフェニル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基；N-(N', N'-ジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル)カルバモイル基；シアノ基；シアノC₁₋₆アルキル基；C₁₋₆アルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基；C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆アルキル基；ベンゼン環が1～5個のハロゲン原子で置換されたフェニルスルホニルC₁₋₆アルキルチオ基；フェニル基；ベンジル基；シアノ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基；ビフェニル基； α -シアノベンジル基；1～5個のハロゲン原子で置換された α -シアノベンジル基；ビスクロ[2.2.1]-ヘプタ-5-エン-2,3-ジカルボキシイミジル基で置換されたベンジル基；ベンゾイル基；スチリル基；C₁₋₆アルコキシ基及びジC₁₋₆アルキルアミノアルキル基からなる群から選択される1～5個で置換されたスチリル基；ピロリジノ基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピリジル基；ピリミジニル基；C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたピリミジニル基；フタルイミドイル基；1～3個のハロゲン原子で置換されたフタルイミドイル基；N-カルバゾリル基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたジオキソピペリジニル基；フェニルスルホニルアミノ基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたフェニルスルホニルアミノ基；C₁₋₆アルキルアミノスルホニルC₁₋₆アルキル基；チアジアゾリル基；オキサジアゾリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基；ピロリジニル基；ピラゾリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びトリフルオロメチル基からなる群から選択される1～3個で置換されたピラゾリル基；フリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₂₋₆アルコキシカルボニル基からなる群から選択される1～3個で置換されたフリル基、又は、式-SO₂NR⁸R⁹ [式中、R⁸及びR⁹は、同一又は相異なって、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₆アルカノイル基、イソオキサゾリル基、1

～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたイソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアジアゾリル基、チアゾリル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアゾリル基、ピリジル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたピリジル基、ピリミジニル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたピリミジニル基、1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリミジニル基、ピリダジニル基、1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリダジニル基、インダゾリル基又はC₁₋₆アルキル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基であるか、或いは、一緒になって隣接する窒素原子とともに3,5-ジオキソピペラジノ基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基を形成する基である]で示される基であるか、

或いは、R¹¹～R⁵⁵のうち、隣り合ういずれかの2つはベンゼン環とともに、フタルイミド環；C₁₋₆アルキル基で置換されたフタルイミド環；インドール環；インダン環；インダゾール環；ベンゾトリアゾール環；S,S-ジオキソベンゾチオフェン環；2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]ベンゾチアゾール環；ジベンゾフラン環；C₁₋₆アルコキシ基で置換されたジベンゾフラン環；フルオレン環；ハロゲン原子で置換されたフルオレン環；ピレン環；カルボスチリル環；C₁₋₆アルキル基で置換されたカルボスチリル環；ナフタレン環；シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基及びC₁₋₆アルキル基からなる群から選択される1～3個で置換されたナフタレン環；1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン環；キノリン環；C₁₋₆アルキル基で置換されたキノリン環；イソキノリン環；2-オキソ- α -クロメン環；C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基及びC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基からなる群から選択される1～3個で置換された2-オキソ- α -クロメン環；シンノリン環；C₁₋₆アルキル基で置換されたシンノリン環；フタラジンジオン環；ベンゾチアゾール環；C₁₋₆アルキル基で置換されたベンゾチアゾール環；ベンゾジオキソラン環；ベンゾブチロラクトン環を形成する基であり、且つ、他のR¹¹～R⁵⁵は、同一又は相異なって、水素原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基又はハロゲン原子であってもよい。

そして、その場合、R¹¹～R⁵⁵の少なくとも1つが、C₅₋₁₄アルキル基；C₂

-₆アルキニル基；C₃₋₈シクロアルキル基；C₃₋₈シクロアルコキシ基；C₂₋₁₀アルカノイル基；C₁₋₆ヒドロキシアルキル基；1～6個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆ヒドロキシアルキル基；C₂₋₆アルコキシカルボニル基；3-フェニル-2-プロペニルオキシカルボニル基；C₂₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル基；ジC₁₋₆アルキルアミノC₂₋₆アルコキシカルボニル基；モノ又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ基；C₂₋₁₀アルカノイルアミノ基；C₁₋₆アルキル基で置換されたC₂₋₆アルカノイルアミノ基；カルバモイル基；C₁₋₆アルキル基又はフェニル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基；N-(N', N'-ジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル)カルバモイル基；シアノ基；シアノC₁₋₆アルキル基；C₁₋₆アルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基；C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆アルキル基；フェニル基；ベンジル基；シアノ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基；ビフェニル基；α-シアノベンジル基；1～5個のハロゲン原子で置換されたα-シアノベンジル基；ベンゾイル基；ピロリジノ基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピリジル基；ピリミジニル基；C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたピリミジニル基；ピロリジニル基；ピラゾリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びトリフルオロメチル基からなる群から選択される1～3個で置換されたピラゾリル基；フリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₂₋₆アルコキシカルボニル基からなる群から選択される1～3個で置換されたフリル基；又は、式-SO₂NR^aR^b [式中、R^a及びR^bは、同一又は相異なって、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₆アルカノイル基、イソオキサゾリル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたイソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアジアゾリル基、チアゾリル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアゾリル基、ピリジル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたピリジル基、ピリミジニル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたピリミジニル基、1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリミジニル基、ピリダジニル基、1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリダジニル基、インダゾリル基又はC₁₋₆アルキル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基で

あるか、或いは、一緒になって隣接する窒素原子とともに3,5-ジオキソピペラジノ基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基を形成する基である]で示される基であり、且つ、他の $R^{11} \sim R^{55}$ は、同一又は相異なって、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基又はハロゲン原子であることが好ましい。

一方、一般式(2)の化合物において、 $R^{11} \sim R^{55}$ の少なくとも1つが、式 $Y-(CR^{61}R^{62})_m-(CR^{63}R^{64})_n-R^{77}$ [式中、Yは酸素原子又は硫黄原子であり： R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 及び R^{64} は同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又はトリフルオロメチル基であり： R^{77} はハロゲン原子； C_{4-14} アルキル基； C_{3-8} シクロアルキル基； C_{2-10} アルケニル基； C_{2-6} アルキニル基；フェニル基；ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、フェニル基、フェノキシ基、フェネチル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基及びハロゲン原子からなる群から選択される1~3個で置換されたフェニル基；シアノ基；カルボキシル基； C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} ヒドロキシアルキル基； C_{3-8} シクロアルコキシ基； C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} アルキルチオ基； C_{2-6} アルカノイルオキシ基； C_{2-6} アルカノイルオキシ C_{1-6} アルキル基；フェノキシ基；フェニルチオ基； $N-C_{1-6}$ アルキルトルイジノ基；ピロリジノ基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピリジル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたピリジル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたピペリジノ基； C_{1-6} アルコキシ基で置換されたピリジル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたピロリジノ基； C_{1-6} アルキル基で置換されたモルホリノ基；モルホリニル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたモルホリニル基；ホモモルホリニル基；チオモルホリノ基； C_{1-6} アルキル基で置換されたチオモルホリノ基；チオモルホリニル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたチオモルホリニル基；ピペラジニル基；4位が C_{1-6} アルキル基で置換されたピペラジン-1-イル基；ホモピペリジニル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたホモピペリジニル基；ピリジルチオ基；キノリル基；フリル基；オキセタニル基；オキソラニル基；ジオキソラニル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたジオキソラニル基；オキサニル基；ジオキサニル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたジオ

キサニル基；ベンゾジオキサニル基；ピロリドン-1-イル基；ピロリジニル基；N-C₁₋₆-アルキルピロリジニル基；ピペリジニル基；N-C₁₋₆-アルキルピペリジニル基；ピロリル基；チエニル基；チアゾリル基；1～3個のC₁₋₆-アルキル基で置換されたチアゾリル基；C₁₋₆-アルキル基で置換された2, 6-プリンジオン-7-イル基；フルフリル基；ジC₁₋₆-アルキルアミノ基；C₂₋₆-アルコキシカルボニル基；又はジC₁₋₆-アルキルアミノC₁₋₆-アルコキシ基であり：mは1～6の整数：及びnは0～6の整数である]で示される基であり、且つ、他のR¹¹～R⁵⁵は、同一又は相異なって、水素原子、C₁₋₄-アルキル基、C₁₋₄-アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基又はハロゲン原子であってもよい。

そして、この場合は、R¹¹～R⁵⁵の少なくとも1つが、式-O-(CR⁶¹R⁶²)_m-(CR⁶³R⁶⁴)_n-R⁷⁷ [式中、R⁶¹、R⁶²、R⁶³及びR⁶⁴は同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄-アルキル基又はトリフルオロメチル基であり：R⁷⁷は、ジ-C₁₋₆-アルキルアミノ基；ジ-C₁₋₆-アルキルアミノ-C₁₋₆-アルコキシ基；ピペリジル基；C₁₋₆-アルキル基で置換されたピペリジニル基；ピペリジノ基；C₁₋₆-アルキル基で置換されたピペリジノ基；ピリジル基；C₁₋₆-アルキル基で置換されたピリジニル基；C₁₋₆-アルコキシ基で置換されたピリジニル基；ピリジルチオ基；ピロリジノ基；C₁₋₆-アルキル基で置換されたピロリジノ基；ピロリドン-1-イル基；ピロリジニル基；C₁₋₆-アルキル基で置換されたピロリジニル基；ピロリル基；チエニル基；チアゾリル基；モルホリノ基；C₁₋₆-アルキル基で置換されたモルホリノ基；モルホリニル基；C₁₋₆-アルキル基で置換されたモルホリニル基；ホモモルホリニル基；チオモルホリノ基；C₁₋₆-アルキル基で置換されたチオモルホリノ基；チオモルホリニル基；C₁₋₆-アルキル基で置換されたチオモルホリニル基；ピペラジニル基；4位がC₁₋₆-アルキル基で置換されたピペラジン-1-イル基；ホモピペリジニル基；又はC₁₋₆-アルキル基で置換されたホモピペリジニル基であり：mは1～6の整数：及びnは0～6の整数である]で示される基であり、且つ、他のR¹¹～R⁵⁵は、同一又は相異なって、水素原子、C₁₋₄-アルキル基、C₁₋₄-アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基又はハロゲン原子であることが好ましい。

また、一般式(2)の化合物では、R¹¹、R²²、R⁴⁴及びR⁵⁵が水素原子であ

るもの、すなわち、ベンゼン環上のヒドロキシホルムアミノ基に対して p 位の R^3 のみが非水素原子型の置換基であるものが好ましい。

上記一般式 (1) 及び (2) の化合物が 2 O-H E T E 産生酵素阻害活性を有することは、本発明者らによって初めて見出された。したがって、当該化合物は腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬として有用である。

本発明において使用される用語が以下に定義される。本発明において「C₁₋₁₄」とは、その後に続く基が x ~ y 個の炭素原子を有することを示す。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

C₁₋₄、C₁₋₆、C₁₋₈ 及び C₁₋₁₄ アルキル基とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数がそれぞれ 1 ~ 4、1 ~ 6、1 ~ 8 及び 1 ~ 14 のアルキル基を意味し、例えば C₁₋₁₄ アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などが挙げられる。

1 ~ 6 個のハロゲン原子で置換された C₁₋₁₄ アルキル基とは、ハロゲン原子の 1 ~ 6 個で置換された直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数 1 ~ 14 のアルキル基を意味し、1 ~ 4 個のハロゲン原子で置換されたメチル基又はエチル基が好ましく、例えばジフルオロメチル基、ジブロモメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基等が挙げられる。このうちトリフルオロメチル基が好ましい。

C₂₋₆ アルケニル基とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数 2 ~ 6 の二重結合を有するアルキニル基を意味し、例えばエテニル基、プロペニル基、ブテニル基等が挙げられる。

C₂₋₆ アルキニル基とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数 2 ~ 6 の三重結合を有するアルキニル基を意味し、例えばエチニル基、プロピニル基、ブチニル基等が挙げられる。

C₃₋₈ シクロアルキル基とは、炭素原子数 3 ~ 8 の環状アルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等である。

C₃₋₈ シクロアルキル C₁₋₆ アルキル基は、C₃₋₈ シクロアルキル基と C₁₋₆ アル

キル基の複合した形態を有しており、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などである。

C₁₋₆アルコキシ基とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数1～6のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基、3-メチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、3-メチルペントキシ基、4-メチルペントキシ基等が挙げられる。

C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基は、C₁₋₆アルコキシ基とC₁₋₆アルキル基の複合した形態を有しており、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、プロポキシエチル基、イソプロポキシエチル基、ブトキシエチル基、tert-ブトキシエチル基等が挙げられる。

C₃₋₈シクロアルコキシ基とは、炭素原子数3～8の環状アルコキシ基を意味し、例えばシクロプロピルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等である。

C₂₋₁₀アルカノイル基とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数2～10のアルカノイル基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基等が挙げられ、このうちアセチル基が好ましい。

C₁₋₆ヒドロキシアルキル基とは、ヒドロキシル基で置換されたC₁₋₆アルキル基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシエチル基等が挙げられ、このうちヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基が特に好ましい。

C₂₋₆アルカノイルオキシC₁₋₆アルキル基とは前記のC₁₋₆ヒドロキシアルキル基の水酸基がC₂₋₆アルカノイル基で置換されているものを意味し、例えば2, 3-ジアセトキシエチル基である。1～6個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆ヒドロキシアルキル基とは、ハロゲン原子の1～6個で置換されたC₁₋₆ヒドロキシアルキル基を意味し、例えばヒドロキシフルオロメチル基、1-ヒドロキシ-2-フルオロエチル基、2-ヒドロキシ-2-フルオロエチル基、3-ヒドロキシ-2-クロロプロピル基、2, 3-ジヒドロキシ-3-ブロモプロピル基、

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロピル基等が挙げられ、このうち、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロピル基が好ましい。

C₂₋₆アルコキシカルボニル基とは、直鎖状又は分岐鎖状のC₁₋₆アルコキシ基とカルボニル基との複合した形態を有しており、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられ、このうちメトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基が好ましい。

C₂₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル基とは、C₂₋₆アルコキシカルボニル基とC₁₋₆アルコキシ基との複合した形態を有している。したがって、C₁₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル基は、一般に、 $-(CH_2)_k-COOR^{14}$ 、(式中、kは1~6の整数；R¹⁴はC₁₋₆アルキル基である)で表すことができ、具体的には、 $-CH_2COOCH_3$ (メトキシカルボニルメチル基)、 $-CH_2COOCH_2CH_3$ (エトキシカルボニルメチル基)、 $-CH_2CH_2COOCH_3$ (メトキシカルボニルエチル基)、 $-CH_2CH_2COOCH_2CH_3$ (エトキシカルボニルエチル基)などが含まれる。このうち、エトキシカルボニルメチル基が特に好ましい。

ジC₁₋₆アルキルアミノC₂₋₆アルコキシカルボニル基とは、2個のC₁₋₆アルキル基で置換されたアミノ基とC₂₋₆アルコキシカルボニル基との複合した形態を有しており、例えばN, N-ジエチルアミノエトキシカルボニル基、N, N-ジブチルアミノプロポキシカルボニル基が挙げられる。特に、N, N-ジエチルアミノエトキシカルボニル基が好ましい。

モノ又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ基とは、1個又は2個のC₁₋₆アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられ、このうちジメチルアミノ基が好ましい。

C₂₋₁₀アルカノイルアミノ基とは、C₂₋₁₀アルカノイル基で置換されたアミノ基を意味し、例えばアセチルアミノ基が挙げられる。また、C₁₋₆アルキル基で置換されたC₂₋₆アルカノイルアミノ基としては、例えばN-アセチル-N-メチル

アミノ基が挙げられる。

C₁₋₆アルキル基又はフェニル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基としては、例えばN-メチルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基、N-フェニルカルバモイル基が挙げられる。N-(N', N'-ジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル)カルバモイル基としては、N-(N', N'-ジエチルアミノエチル)カルバモイル基が挙げられる。

シアノC₁₋₆アルキル基とは、シアノ基とC₁₋₆アルキル基との複合した形態を有しており、例えばシアノメチル基、シアノエチル基、シアノプロピル基が挙げられる。このうち、シアノメチル基が特に好ましい。

ニトロ基、チオール基、フェノキシ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選択される1~3個で置換されたフェノキシ基としては、例えば2-メチルフェノキシ基、3-メチルフェノキシ基、4-メチルフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、3-メトキシフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、2-クロロフェノキシ基、3-クロロフェノキシ基、4-クロロフェノキシ基等が挙げられるが、このうち、2-メチルフェノキシ基、4-メチルフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、4-クロロフェノキシ基が好ましい。

C₁₋₆アルキルスルホニル基は、C₁₋₆アルキル基とスルホニル基(-SO₂-)との複合した形態を有しており、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基等が挙げられるが、メチルスルホニル基が好ましい。

C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆アルキル基は、C₁₋₆アルキルチオ基とC₁₋₆アルキル基の複合した形態を有しており、例えばメチルチオメチル基、2-メチルチオエチル基等が挙げられるが、メチルチオメチル基が好ましい。

ベンゼン環が1~5個のハロゲン原子で置換されたフェニルスルホニルC₁₋₆アルキルチオ基は、置換フェニルスルホニル基とC₁₋₆アルキルチオ基の複合した形態を有しており、例えば4-クロロフェニルスルホニルメチルチオ基等が挙げら

れる。

シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基の例には、4-シアノフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基等が挙げられるが、このうち4-シアノフェニル基が好ましい。1～5個のハロゲン原子で置換された α -シアノベンジル基としては、例えば α -シアノ-4-クロロベンジル基等が挙げられる。

C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} アルキルアミノアルキル基からなる群から選択される1～5個で置換されたスチリル基の例には、4-メトキシスチリル基、4-N, N-ジメチルアミノスチリル基等が挙げられる。

C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたピリミジニル基の例には、6-メトキシピリミジン-4-イル基、2-メチルピリミジン-4-イル基等が挙げられる。

1～3個のハロゲン原子で置換されたフタルイミドイル基としては、例えば5-クロロ-N-フタルイミドイル基等が挙げられる。

1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたジオキソピペリジニル基としては、例えば2, 6-ジオキソ-3-エチルピペリジン-3-イル基等が挙げられる。

1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたフェニルスルホニルアミノ基としては、例えば4-メチルフェニルスルホニルアミノ基等が挙げられる。 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル C_{1-6} アルキル基としては、例えばメチルアミノスルホニルメチル基等が挙げられる。

ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基としては、例えばtert-ブチル基、メトキシ基、臭素原子で置換されたフェニル基でオキサジアゾール環が置換されたものが挙げられ、更に具体的には、5-(p-tert-ブチルフェニル)オキサジアゾリン-2-イル基、5-(m-メトキシフェニル)オキサジアゾリン-2-イル基、5-(5-ブロモ-3-メトキシフェニル)オキサジアゾリン-2-イル基等が挙げられる。

ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基及びトリフルオロメチル基からなる群から選

択される1～3個で置換されたピラゾリル基としては、例えば3-トリフルオロメチルピラゾリル基等が挙げられる。

ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基及び C_{2-6} アルコキシカルボニル基からなる群から選択される1～3個で置換されたフリル基としては、例えばメチル基、エトキシカルボニル基等で置換されたフリル基があり、更に具体的には、5-メチル-4-エトキシカルボニル-2-フリル基等が挙げられる。

1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたチエノピリミジニルチオ基としては、縮合環が1個のメチル基又はエチル基で置換されたチエノピリミジニルチオ基が好ましく、更に具体的には、チオフェン環がメチル基で置換されたものがより好ましい。

1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたチエノピリジルチオ基としては、縮合環が1個のメチル基又はエチル基で置換されたチエノピリジルチオ基が好ましく、更に具体的には、チオフェン環がメチル基で置換されたものがより好ましい。

1～3個のハロゲン原子で置換されたベンゾチアゾリルチオ基としては、縮合環が1個のハロゲン原子で置換されたベンゾチアゾリルチオ基が好ましく、更に具体的には、ベンゼン環が塩素原子で置換されたものがより好ましい。

1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたイソオキサゾリル基としては、1又は2個のメチル基又はエチル基で置換されたイソオキサゾリル基が好ましく、更に、5-メチルイソオキサゾリル-3-イル基がより好ましい。

1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたチアゾリル基としては、1又は2個のメチル基又はエチル基で置換されたチアゾリル基が好ましい。

1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたピリジル基としては、1又は2個のメチル基又はエチル基で置換されたピリジル基が好ましく、特に2-メチルピリジン-6-イル基が好ましい。

1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたピリミジニル基としては、1又は2個のメチル基又はエチル基で置換されたピリミジニル基が好ましく、更に、2,4-ジメチルピリミジン-6-イル基がより好ましい。

1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されたピリミジニル基としては、1又は2個のメトキシ基又はエトキシ基で置換されたピリミジニル基が好ましく、更に、

4-メトキシピリミジン-6-イル基、2, 4-ジメトキシピリミジン-6-イル基がより好ましい。

1~3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリダジニル基としては、1又は2個のメトキシ基又はエトキシ基で置換されたピリダジニル基が好ましい。

C₂₋₁₀アルケニル基とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数2~10の二重結合を有するアルケニル基を意味し、例えばエテニル基、プロペニル基、ブチニル基等が挙げられ、更に具体的には、1, 5-ジメチル-4-ヘキセニル基等が挙げられる。

C₁₋₆アルキルチオ基とは、炭素原子数1~6の直鎖状又は分岐鎖状のアルキルチオ基を指し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基等が挙げられるが、メチルチオ基が特に好ましい。

C₂₋₆アルカノイルオキシ基とは、C₂₋₆アルカノイル基とオキシ基(-O-)が複合した形態を有しており、例えばアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基等が挙げられる。

ニトロ基、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、フェニル基、フェノキシ基、フェネチル基、C₂₋₆アルコキシカルボニル基及びハロゲン原子からなる群から選択される1~3個で置換されたフェニル基としては、例えば4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、o-フェネチルフェニル基、4-メチルチオフェニル基、m-フェノキシフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2, 3-ジメトキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、p-フェニルフェニル基、m-シアノフェニル基等が挙げられる。

C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ基とは、C₁₋₆アルコキシ基とC₁₋₆アルコキシ基の複合した形態を有しており、例えばメトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、エトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基等である。

C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ基の例にはCH₃OCH₂CH₂OCH₂CH₂O-などが含まれる。

ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基には、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-N(CH₂CH₂CH₃)₂等が含まれる。

ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルコキシ基には、-OCH₂N(CH₃)₂、-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂などが含まれる。

N-C₁₋₆アルキルトルイジノ基とは、トルイジノ基(CH₃-C₆H₄-NH-)がC₁₋₆アルキル基で置換された形態を有しており、好ましくはメチル基又はエチル基で置換されている。特に、N-エチル-m-トルイジノ基が好ましい。

フリル基は、2-フリル基、3-フリル基を含む。

オキセタニル基は、ヘテロ原子として酸素原子を1個有する飽和四員環の形態を有するもので、2-オキセタニル基、3-オキセタニル基を含む。

オキシラニル基は、ヘテロ原子として酸素原子を1個有する飽和五員環の形態を有するもので、2-オキシラニル基、3-オキシラニル基を含む。

ジオキシラニル基は、ヘテロ原子として酸素原子を2個有する飽和五員環(ジオキソラン)、好ましくは1, 3-ジオキソランの環から水素を除いて誘導される1価の基を指す。ジオキシラニル基は、その基の環がC₁₋₆アルキル基によって置換されていてもよく、例えば2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル基などである。

オキサニル基は、ヘテロ原子として酸素原子を1個有する飽和六員環の形態を有するもので、2-オキサニル基、3-オキサニル基、4-オキサニル基を含む。

ジオキサニル基は、ヘテロ原子として酸素原子を2個有する飽和六員環(ジオキサン)、好ましくは、1, 3-ジオキサンの環から水素を除いて誘導される1価の基を指す。ジオキサニル基は、その基の環がC₁₋₆アルキル基によって置換されていてもよく、例えば5, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサン-2-イル基などである。

ベンゾジオキサニル基は、ベンゾジオキサン、好ましくは1, 4-ベンゾジオキサンの環から水素を除いて誘導される1価の基を指す。例えば1, 4-ベンゾジオキサン-2-イル基などである。

ピペリジニル基は、2-ピペリジニル基、3-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基を含む。またピペリジニル基は、その基上の窒素原子がC₁₋₆アルキル基によって置換されていてもよく、好ましくは、N-メチル-ピペリジル基である。

ピペリジノ基は、ピペリジンの窒素原子上から水素原子を除いて誘導される1価の基を指す。

ピリジル基は、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基を含む。またピリジル基は、その基の環がC₁₋₆アルキル基、好ましくはメチル基によって置換されていてもよく、例えば6-メチル-2-ピリジル基などが挙げられる。

ピリジルチオ基は、ピリジル基と1個のチオ基が複合した形態を有しており、ピリジン-2-イルチオ基、ピリジン-3-イルチオ基、ピリジン-4-イルチオ基が含まれる。好ましくはピリジン-2-イルチオ基である。

ピロリジノ基は、ピロリジンの窒素原子上から水素原子を除いて誘導される1価の基を指す。

ピロリドン-1-イル基は、2-ピロリドン-1-イル基、3-ピロリドン-1-イル基を含む。

ピロリジニル基は、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基を含む。またピロリジニル基は、その基上の窒素原子がC₁₋₆アルキル基によって置換されていてもよく、例えばN-メチル-2-ピロリジニル基などである。

キノリル基は、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基を含み、好ましくは2-キノリル基である。

ピロリル基は、1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基を含み、好ましくは1-ピロリル基（N-ピロリル基）である。

チエニル基は、2-チエニル基、3-チエニル基を含む。

チアゾリル基は、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基を含む。また、チアゾリル基は、その基の環がC₁₋₆アルキル基によって置換されていてもよく、例えば4-メチル-5-チアゾリル基などである。

モルホリノ基は、モルホリンの窒素原子上から水素原子を除いて誘導される1価の基を指す。

フルフリル基は、2-フルフリル基を意味する。

2, 6-プリンジオン-7-イル基は、プリン環の2位と6位の炭素原子にそれぞれ1個のオキシ基(=O)が結合している2, 6-プリンジオンから誘導される1価の基で、7位の窒素原子から水素原子を除いて誘導される基を指す。C₁₋₆-アルキル基で置換された2, 6-プリンジオン-7-イル基としては、その基上の窒素原子の1又は2個が、C₁₋₆-アルキル基、特にメチル基によって置換されていることが好ましく、例えば1, 3-ジメチル-2, 6-プリンジオン-7-イルなどが挙げられる。

ところで、一般式(1)のR¹~R⁵のうち、隣り合ういずれかの2つはベンゼン環と共に上記の環構造を構成することができる。これらのうち、特に言及されてよいものは以下のとおりである。

C₁₋₆-アルキル基で置換されたフタルイミド環としては、環がメチル基又はエチル基で置換されたものが好ましく、更に、例えばN-メチル-フタルイミド環のように、メチル基で置換されたものがより好ましい。

C₁₋₆-アルコキシ基で置換されたジベンゾフラン環としては、環がメトキシ基又はエトキシ基で置換されたものが好ましく、更に、1個のメトキシ基で置換されたものがより好ましい。

ハロゲン原子で置換されたフルオレン環としては、環が塩素原子又は臭素原子で置換されたものが好ましく、更に、1個の臭素原子で置換されたものがより好ましい。

C₁₋₆-アルキル基で置換されたカルボスチリル環としては、環がメチル基又はエチル基で置換されたものが好ましく、更に、1個のメチル基で置換されたものがより好ましい。

シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基及びC₁₋₆-アルキル基からなる群から選択される1~3個で置換されたナフタレン環としては、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、メチル基又はエチル基の1~3個で置換されたものが好ましく、更に、1個のシアノ基、臭素原子、塩素原子、ニトロ基又はメチル基で置換されているものがより好ましい。

C₁₋₆-アルキル基で置換されたキノリン環としては、環がメチル基又はエチル基

で置換されたものが好ましく、更に、1個のメチル基で置換されたキノリン環がより好ましい。

C₁₋₆-アルキル基、C₁₋₆-アルコキシ基及びC₁₋₆-アルコキシC₁₋₆-アルキル基からなる群から選択される1～3個で置換された2-オキソ- α -クロメン環としては、環がメチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基又はエトキシエチル基で置換されたものが好ましく、更に、1つのメチル基又はメトキシメチル基で置換されたものがより好ましい。

C₁₋₆-アルキル基で置換されたシンノリン環としては、環がメチル基又はエチル基で置換されたものが好ましく、更に、1つのメチル基で置換されたものがより好ましい。

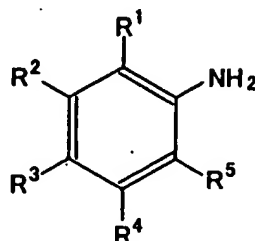
C₁₋₆-アルキル基で置換されたベンゾチアゾール環としては、環がメチル基又はエチル基で置換されたものが好ましく、更に、1つのメチル基で置換されたものがより好ましい。

また、本発明において製薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩である。それらは、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシアタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

本発明の一般式(1)で表される化合物は、特開昭61-165360号公報

(ここに参照として組み込まれる)に記載された方法又はそれに準ずる方法により製造することができる。

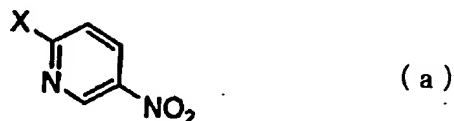
例えば $R^1 \sim R^5$ で置換された下記のアニリン誘導体



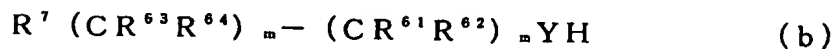
を、触媒量の酢酸等の有機酸、塩酸等の鉱酸又はピリジン塩酸等のアミン類の鉱酸塩の存在下或いは非存在下に、オルトギ酸トリメチル、オルトギ酸トリエチル等のオルトギ酸エステル類と、好ましくは室温から 150°C 、より好ましくは $70 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で $2 \sim 72$ 時間反応させ、得られた反応中間体を単離又は単離せずに、エタノール等の溶媒中でヒドロキシルアミンによって処理することにより合成することができる。

なお、上記のアニリン誘導体は、例えば以下の方法によって合成することができる。ここでは説明の簡便化のために上記アニリン誘導体において R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は水素原子とし、 R^3 を $-Y (CR^{61}R^{62})_m - (CR^{63}R^{64})_n - R^7$ とする。

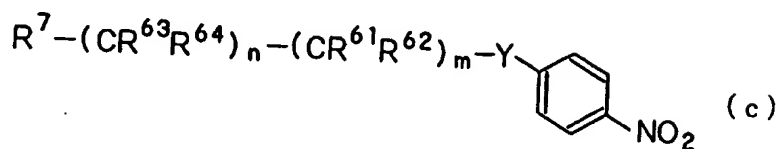
まず、下記式 (a)



(式中 X はハロゲン原子を示す) で表される化合物と、例えば下記式 (b)

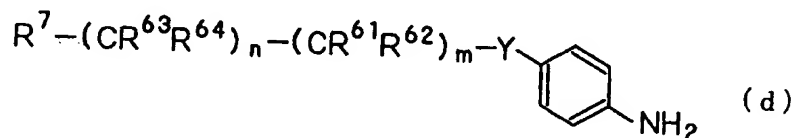


で表される化合物（式中 R^7 、 Y 、 R^{61} 、 R^{62} 、 m 、 R^{63} 、 R^{64} 、 n は上記と同様である）を塩基の存在下に反応させて下記式（c）



で示される化合物を得る。

次に、芳香族ニトロ基を芳香族アミノ基に還元する一般的な方法を用いて、上記式（c）で示される化合物が下記式（d）で表されるアニリン誘導体へと誘導される。



本発明の20-HETE産生阻害剤は、一般式（1）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するものであり、20-HETE産生を有効に阻害する。

また、本発明の20-HETE産生阻害剤は、医薬、特に腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬として有用である。

本発明に係る医薬（腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患治療薬を含む）、並びに、20-HETE産生阻害剤の投与量は、成人を治療する場合で、一般式（1）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩として、1日1～2000mgが好ましく、これを1日1回又は数回に分けて投与することができる。この投与量は、用途、患者の年齢、体重及び症状等によって適宜増減することができる。

本発明に係る医薬（腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患治療薬）、及び、20-HETE産生阻害剤は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、

乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術（例えば第12改正日本薬局方に規定する方法）によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤（例えば結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど）、結合剤（例えばヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルクなど）、崩壊剤（例えばカルボキシメチルセルロースカルシウムなど）などを用いることができる。

発明を実施するための最良の形態

次に実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

実施例 1

N-（4-ブチル-2-メチルフェニル）-N'-ヒドロキシ-ホルムアミジンの合成

4-ブチル-2-メチルアニリン（129.18 g）とオルトギ酸エチル（234.66 g）を100℃で11時間攪拌した後、過剰のオルトギ酸エチルを留去した。得られた粗生成物をメタノール（200 ml）に溶解させた。塩酸ヒドロキシルアミン（65.59 g）のメタノール溶液（500 ml）に、ナトリウムメトキシド（51.02 g）のメタノール溶液（350 ml）を0℃で滴下し中和した。析出した塩化ナトリウムをろ別し、ろ液を粗生成物のメタノール溶液に滴下し、室温で15時間攪拌した。メタノールを留去し、得られた残渣をクロロホルム800 mlに溶解させ、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後除媒し、得られた残渣をヘキサンで洗浄し、標題化合物の粗結晶を63.66 g得た。粗結晶の一部（35.47 g）をヘキサン：酢酸エチル（1：4）で再結晶し、無色粉末の標題化合物（後述する表1の化合物1）を29.85 g得た。

融点 131.5～134.0℃。

実施例 2

N-(4-tert-ブチルフェニル)-N'-ヒドロキシ-ホルムアミジンの合成
4-tert-ブチルアニリン (3.9 g) とオルトギ酸エチル (7.9 g) を 100℃ で 6.5 時間攪拌した後、過剰のオルトギ酸エチルを留去した。得られた粗生成物をメタノール (10 ml) に溶解させた。塩酸ヒドロキシルアミン (2.1 g) のメタノール溶液 (20 ml) に、ナトリウムメトキシド (1.6 g) のメタノール溶液 (15 ml) を 0℃ で滴下し中和した。析出した塩化ナトリウムを濾別し、濾液を粗生成物のメタノール溶液に滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。メタノールを留去し、得られた残渣をクロロホルム 50 ml に溶解させ、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、標題化合物 (後述する表 1 の化合物 2) を 1.65 g 得た。
融点 113.5 ~ 114.5℃

実施例 3

N-(4-メトキシカルボニルフェニル)-N'-ヒドロキシホルムアミジンの合成
4-アミノベンゾイックアシドメチルエステル (1.98 g) とオルトギ酸エチル (4.07 g) の混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した後、過剰のオルトギ酸エチルを留去した。得られた残渣に塩酸ヒドロキシルアミン (1.50 g) とナトリウムメトキシド (1.10 g) から調製したヒドロキシルアミンのメタノール溶液 (16 ml) を加え、室温で 6 時間攪拌した。溶媒留去後残渣にクロロホルムを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル) で精製後クロロホルム-メタノールから再結晶して無色粉末状の標題化合物 (後述する表 1 の化合物 123) を得た (0.32 g)。
融点 167.0 ~ 167.5℃

実施例 4

N-(2-アミノスルホニルフェニル)-N'-ヒドロキシホルムアミジンの合成

2-アミノベンズスルホンアミド (3.0 g)、オルト蟻酸エチル (5.15 g) と酢酸エチル (20 ml) の混合物を、100℃で5時間攪拌した後、過剰のオルト蟻酸エチルを留去した。残渣のメタノール (30 ml) 溶液に塩酸ヒドロキシルアミン (1.50 g) とナトリウムメトキシド (1.10 g) から調製したヒドロキシルアミンのメタノール溶液 (40 ml) を加え、室温で2日間攪拌した。溶媒流去後、残渣にクロロホルムを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製して無色粉末状の標題化合物 (後述する表1の化合物236) を得た (0.73 g)。

融点 130.5 ~ 131.5℃

実施例5

N-[4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-N'-ヒドロキシホルムアミジンの合成

4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン (1.715 g) とオルトギ酸エチル (2.613 g) の混合物を100℃で14時間攪拌した後過剰のオルトギ酸エチルを留去した。残渣のメタノール溶液 (20 ml) にヒドロキシルアミンの1Mメタノール溶液 (10 ml) を加え室温で2.5日間攪拌した。溶媒留去後、得られた残渣にクロロホルムを加え、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒留去した。得られた残渣を酢酸エチルで再結晶して無色粉末状の標題化合物 (後述する表1の化合物345) を得た (0.524 g)。

融点 159.5 ~ 161.0℃

実施例6

N-[4-(ベンジルチオ)フェニル]-N'-ヒドロキシホルムアミジンの合成

4-(ベンジルチオ)アニリン (1.18 g) とオルトギ酸エチル (1.78 g) の混合物を100℃で12時間攪拌した後過剰のオルトギ酸エチルを留去した。残渣

のメタノール溶液(20 ml)にヒドロキシルアミンの1 Mメタノール溶液(10 ml)を加え室温で2.5日間攪拌した。溶媒留去を得られた残渣にクロロホルムを加え、水及び飽和食塩水で洗、後無水硫酸マグネシウム乾燥後溶媒留去した。得られた残渣を酢酸エチルで再結晶して無色粉末状の標題化合物(後述する表1の化合物441)を得た(0.43 g)。

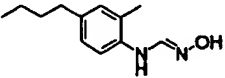
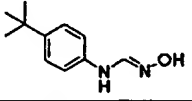
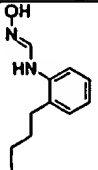
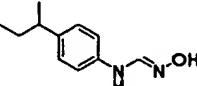
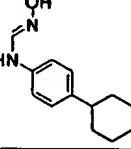
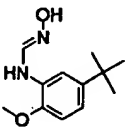
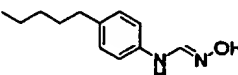
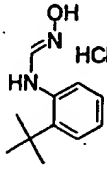
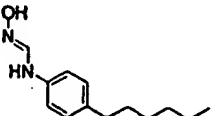
融点: 166°C

実施例7

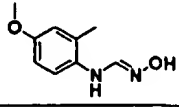
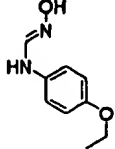
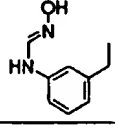
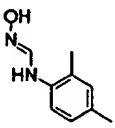
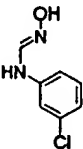
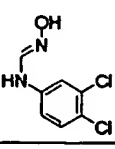
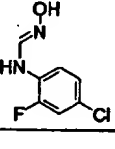
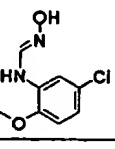
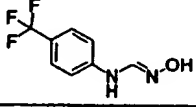
製造例1と同様な操作を行い下記の表1に示す化合物を得た。なお、上記製造例1~6で得られた化合物も他の化合物と併せて表1に示す。

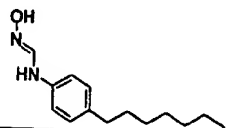
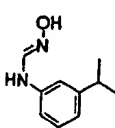
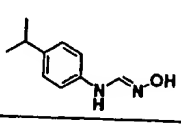
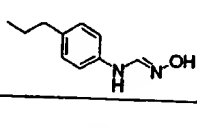
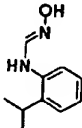
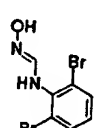
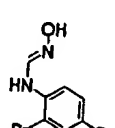
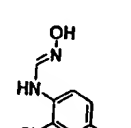
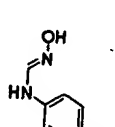
表1中のR_f値は、Merck社製薄層クロマトグラフィーSilicagel 60 F₂₅₄又はフジシルシア化学社製NH₂ TLCプレートを用い、酢酸エチル:ヘキサン(1:2)の混合液で展開したとき(無印)又はクロロホルム:メタノール(9:1)の混合液で展開したとき(*印)のR_f値を示す。また、posi及びnegaの項はESI法によりマスペクトルを測定した際にポジティブモードもしくはネガティブモードで観測されたカチオンピーク(M+H)及びアニオンピーク(M-H)の測定値を示す。

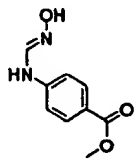
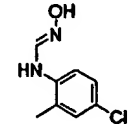
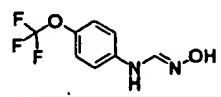
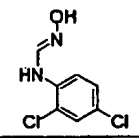
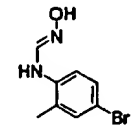
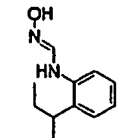
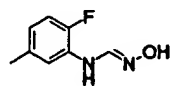
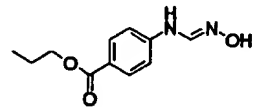
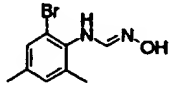
表1

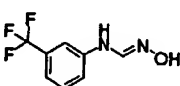
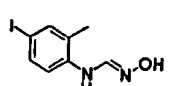
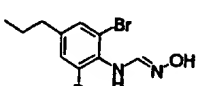
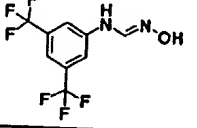
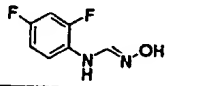
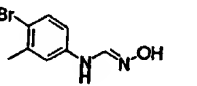
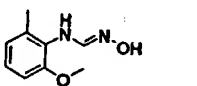
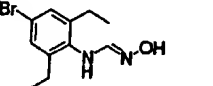
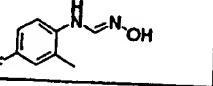
化合物 番号	構造式	mp	M+H (ESI)	M+H (APCI)	M-H (ESI)	M-H (APCI)	Rf値	TLC *	展開 溶媒	抑制率 (1 μ M)	IC50 (nM)
化合物 1		131.5 - 134.0	207	207		205	0.56	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	100.5	3.5
化合物 2		113.5 - 114.5	193		191		0.13	SiO2	Hexane: AcOEt =2:1	97.0	7.8
化合物 3		84.5- 85.5	193		191		0.22	SiO2	Hexane: AcOEt =2:1	98.9	
化合物 4		101.0 - 102.5			191		0.15	SiO2	Hexane: AcOEt =2:1	107.6	3
化合物 5		153.0 - 154.0	219		217		0.13	SiO2	Hexane: AcOEt =2:1	99.9	3.8
化合物 6		119.5 - 120.5	223		221		0.20	SiO2	Hexane: AcOEt =2:1	99.9	
化合物 7		122.5 - 124.0	207		205		0.14	SiO2	Hexane: AcOEt =2:1	110.5	12.1
化合物 8		141.0 - 142.0	193		191		0.21	SiO2	Hexane: AcOEt =2:1	99.9	
化合物 9		108.0 - 110.0	221		219		0.15	SiO2	Hexane: AcOEt =2:1	99.9	4.9

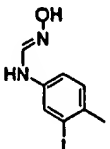
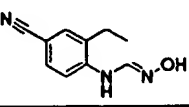
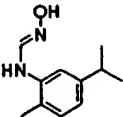
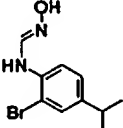
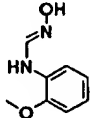
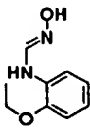
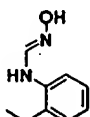
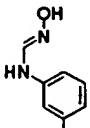
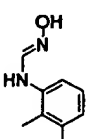
[illegible]

化合物 19		144.0 - 145.0	181		179		0.08	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	88.0	337.6
化合物 20		149.0 - 150.0	181		179		0.07	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	97.5	227.6
化合物 21		115.5 - 116.5	165		163		0.14	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	81.1	
化合物 22		139.0 - 141.0					0.16	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	95.7	
化合物 23		110.0 - 111.5	171		169		0.12	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	82.8	475.8
化合物 24		119.0 - 120.5	205				0.10	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	89.2	519.7
化合物 25		142.5 - 144.5	189		187		0.15	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	87.0	
化合物 26		155.0 - 158.5	201		199		0.18	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	86.0	203.7
化合物 27		140.5 - 142.0	205		203		0.10	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	103.3	1.7

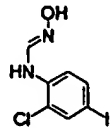

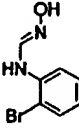
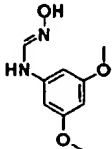

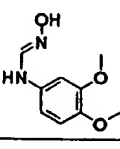
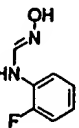
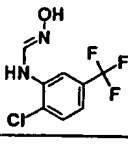
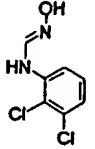
化合物 28		119.0 - 120.5	235		233		0.15	SiO ₂	Hexane :AcOEt =2:1	92.5	4.7
化合物 29		93.0- 94.5	179		177		0.13	SiO ₂	Hexane :AcOEt =2:1	93.6	
化合物 30		143.0 - 143.5	179		177		0.12	SiO ₂	Hexane :AcOEt =2:1	103.0	2.4
化合物 31		131.0 - 132.0	179				0.12	SiO ₂	Hexane :AcOEt =2:1	97.8	6.6
化合物 32		114.0 - 115.0	179				0.16	SiO ₂	Hexane :AcOEt =2:1	87.2	
化合物 33		171.0			291		0.23	SiO ₂	Hexane :AcOEt =2:1	91.9	
化合物 34		163.0 - 163.5	293		291		0.17	SiO ₂	Hexane :AcOEt =2:1	90.6	79.7
化合物 35		161.0					0.17	SiO ₂	Hexane :AcOEt =2:1	95.4	86.5
化合物 36		163.0 - 164.0	215		213		0.10	SiO ₂	Hexane :AcOEt =2:1	98.3	136.5

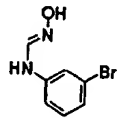
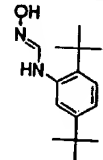
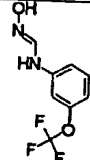
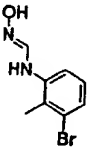
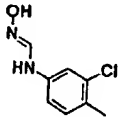
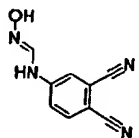
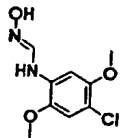
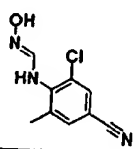

化合物 37		167.0 - 167.5	195		193	0.06	SiO2	Hexane: AcOEt =2:1	92.7	
化合物 38		151.0 - 152.5	185		183	0.13	SiO2	Hexane: AcOEt =2:1	89.8	79.8
化合物 39		110.0 - 113.0	221		219	0.10	SiO2	Hexane: AcOEt =2:1	99.0	22
化合物 40		160.0 - 161.0	205		203	0.16	SiO2	Hexane: AcOEt =2:1	98.2	
化合物 41		161.0 - 161.5	229		227	0.13	SiO2	Hexane: AcOEt =2:1	96.6	49.0
化合物 42		144.0 - 145.0				0.44	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1	99.9	
化合物 43		123.0 - 124.0	169		167	0.30	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		168.1
化合物 44		145.0 - 146.0	223		221	0.32	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		8.1
化合物 45		163.5 - 164.5	243			0.45	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1	53.5	

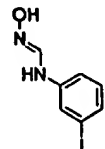

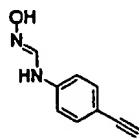
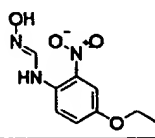
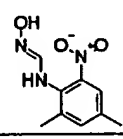

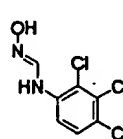
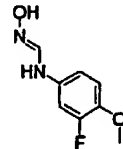
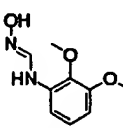
化合物 46		100.5 - 102.0	205		203		0.24	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1	48.5	355.3
化合物 47		166.0 - 166.5	277		275		0.37	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1	94.8	6.5
化合物 48		155.0 - 156.0	335				0.52	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 49		122.5 - 124.0			271		0.44	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1	46.7	
化合物 50		155.5 - 156.5	173		171		0.34	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		25.5
化合物 51		157.0 - 158.0	229		227		0.42	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1	50.2	21.8
化合物 52		145.0 - 146.0	181				0.43	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 53		159.0 - 160.0	271				0.66	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 54		162.5 - 163.5					0.43	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		


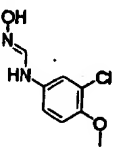
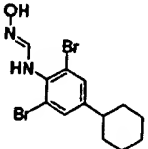
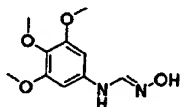
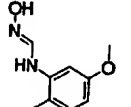
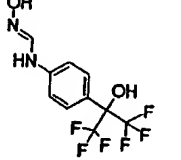
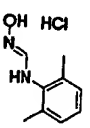
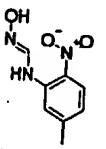
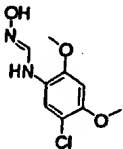
化合物 55		130.5 - 132.0	277		275		0.5	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH= 9:1	31.3	
化合物 56		144.0 - 145.5	190		188		0.42	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH= 9:1	50.6	
化合物 57			193		191		0.22	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1	59.1	
化合物 58		148.5 - 148.0	257		255		0.21	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1	99.9	7.1
化合物 59			167		165		0.13	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1	49.0	
化合物 60			181		179		0.15	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1		
化合物 61					163		0.17	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1		
化合物 62			151				0.12	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1	69.5	
化合物 63			165		163		0.15	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1	49.3	

化合物 64						163		0.13	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1		
化合物 65					167	165		0.08	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1	59.3	
化合物 66					181	179		0.10	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1	41.2	
化合物 67					185	183		0.15	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1	48.4	
化合物 68					205	203		0.15	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1		
化合物 69					189	187		0.15	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1	58.7	
化合物 70					249	247		0.15	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1	32.9	
化合物 71					179	177		0.18	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1	42.5	
化合物 72		168.0 - 169.0	179					0.12	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1	99.2	

化合物 73			297		295		0.18	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	99.9	
化合物 74			243		241		0.11	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	43.7	
化合物 75			215		213		0.16	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	46.9	
化合物 76					195		0.06	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	35.1	
化合物 77					281		0.17	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	49.0	
化合物 78			197		195		0.03	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	36.3	
化合物 79			155		153		0.15	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	35.3	
化合物 80			239		237		0.32	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	37.2	
化合物 81			205		203		0.14	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	51.3	

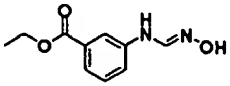
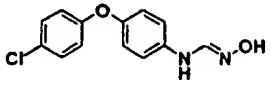
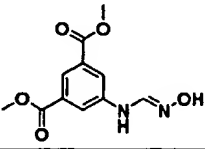
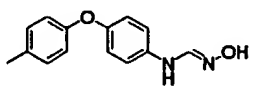
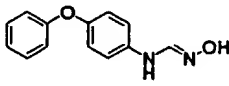
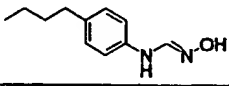
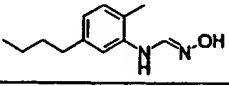
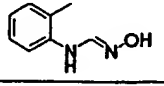
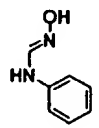
化合物 82		133.5 — 134.5	215	213	0.12	SiO ₂	Hexane: AcOEt =2:1	70.9
化合物 83			249		0.46	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH= 9:1	
化合物 84			221	219	0.27	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH= 9:1	
化合物 85			229	227	0.37	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH= 9:1	
化合物 86			185	183	0.29	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH= 9:1	58.7
化合物 87			187		0.22	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH= 9:1	
化合物 88			231	229	0.31	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH= 9:1	
化合物 89			210	208	0.32	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH= 9:1	
化合物 90			235		0.33	SiO ₂	CHCl ₃ : MeOH= 9:1	36.5

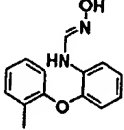
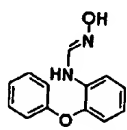
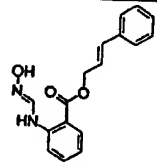
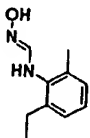
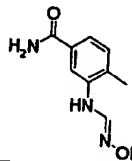
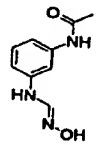
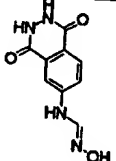
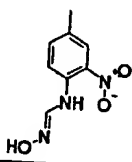
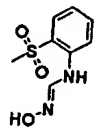
化合物 91			263				0.27	Si02	CHCl3: MeOH= 9:1	36.6	
化合物 92			230		228		0.51	Si02	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 93							0.21	Si02	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 94			226		224		0.29	Si02	CHCl3: MeOH= 9:1	41.2	
化合物 95			210		208		0.32	Si02	CHCl3: MeOH= 9:1	44.5	
化合物 96			335				0.40	Si02	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 97			239		237		0.32	Si02	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 98			185				0.21	Si02	CHCl3: MeOH= 9:1	43.9	
化合物 99			197		195		0.29	Si02	CHCl3: MeOH= 9:1	40.8	

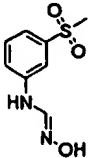
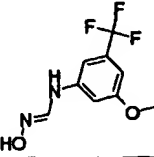
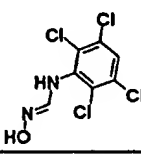
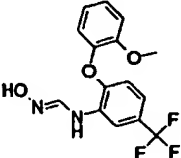
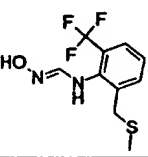
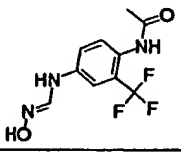
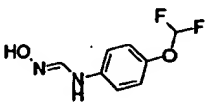
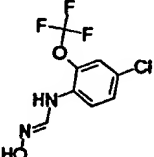
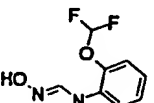
化合物 100			370		368		0.38	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1	44.3	
化合物 101			201		199		0.24	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1	52.4	
化合物 102			375		373		0.41	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1	44.4	
化合物 103		143.0 - 146.0	227		225		0.21	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 104			181				0.39	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1	31.9	
化合物 105			303		301		0.12	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1	46.7	
化合物 106			165		163		0.25	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 107			196		194		0.37	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 108			231				0.39	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1	36.4	

化合物 109			196	194	0.13	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 110					0.13	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 111			191		0.37	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 112				160	0.24	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1	37.4	
化合物 113			196	194	0.08	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 114				223	0.21	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 115			239	237	0.4	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 116			197	195	0.37	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1		
化合物 117			249	247	0.39	SiO2	CHCl3: MeOH= 9:1	71.6	

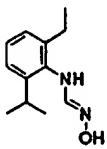
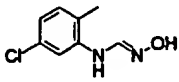
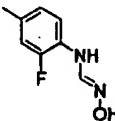
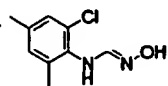
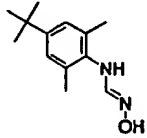
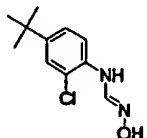
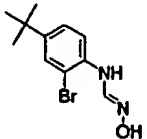
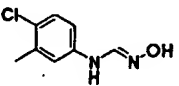
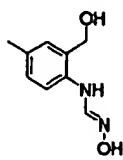
[illegible]

化合物 127		137.5 - 138.5		209		207	0.53	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 128		143.0 - 145.0	263				0.26	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1	102.0	7.0
化合物 129		183.0 - 183.5		253	251		0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 130		155.0 - 156.0	243		241		0.10	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	116.5	6.9
化合物 131		144.0 - 145.5	229		227		0.09	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	89.2	26
化合物 132		122.0 - 123.5								117.6	3.9
化合物 133		116.5 - 117.5								48.6	720
化合物 134		154.0 - 154.5								57.4	3625
化合物 135			137		135		0.10	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	49.3	

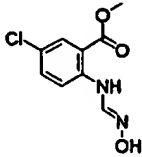
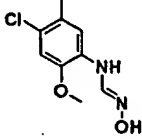
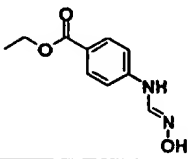
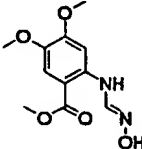
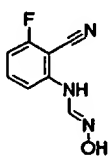
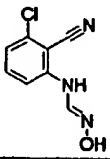
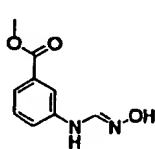
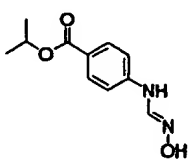
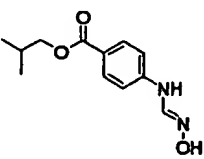
化合物 136		243	241	0.17	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	
化合物 137		229	227	0.15	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	
化合物 138		297	295	0.11	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	44.0
化合物 139		179	177	0.13	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	69.7
化合物 140		194	192	0.23	SiO2 (NH)	AcOEt: EtOH =90:10	
化合物 141		194	192	0.06	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5	
化合物 142		219	219	0.22	SiO2	AcOEt: EtOH =90:10	
化合物 143		196	194	0.25	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5	37.3
化合物 144		215	213	0.13	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5	

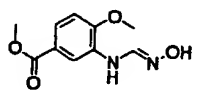
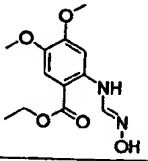
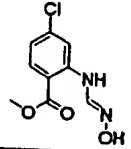
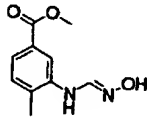
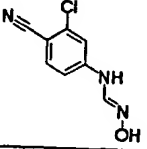
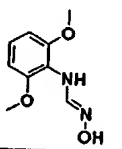
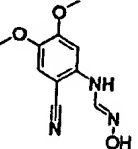
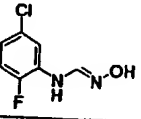
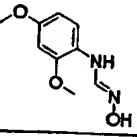
化合物 145					213		0.11	Si02	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物 146				235	233		0.25	Si02 (NH)	AcOEt		
化合物 147				273	271		0.26	Si02 (NH)	AcOEt		
化合物 148				327	325		0.32	Si02 (NH)	AcOEt		
化合物 149				265	263		0.34	Si02 (NH)	AcOEt	36.5	
化合物 150				262	260		0.15	Si02 (NH)	AcOEt	34.1	
化合物 151				203	201		0.20	Si02 (NH)	AcOEt	108.2	
化合物 152				255	253		0.28	Si02 (NH)	AcOEt		
化合物 153				203	201		0.29	Si02 (NH)	AcOEt	39.4	

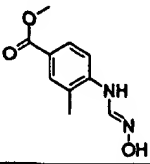
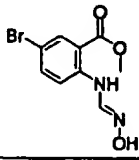
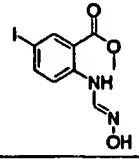
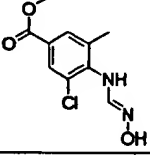
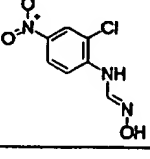
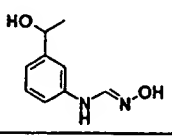
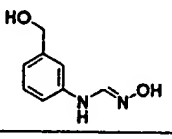
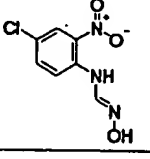
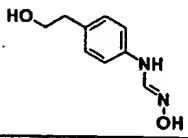
[illegible]

化合物 163				207		205	0.61	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	40.0	
化合物 164				186		184	0.55	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	86.7	
化合物 165				169			0.54	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	105.7	
化合物 166				200			0.56	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 167				221		219	0.58	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 168				228	226		0.57	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	61.9	
化合物 169				272	270		0.57	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	104.1	
化合物 170				186		184	0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	99.8	
化合物 171				181			0.23	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	54.1	

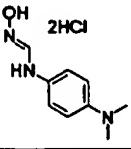
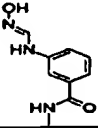
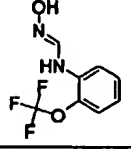
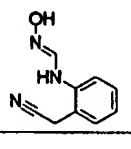
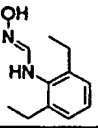
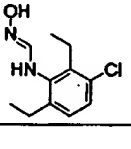
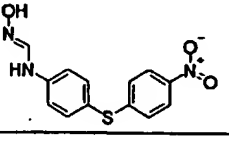
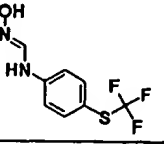
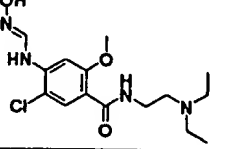
[illegible]

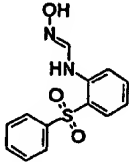
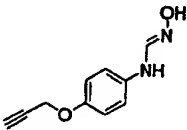
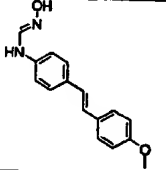
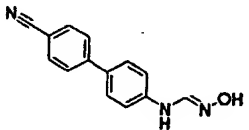
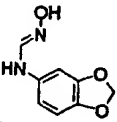
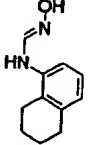
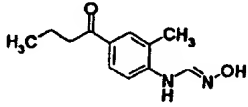
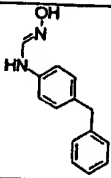
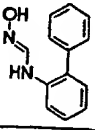
化合物 181					227	0.54	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 182				216	214	0.56	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	90.2	
化合物 183				209	207	0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	92.0	
化合物 184				255	253	0.48	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 185				180	178	0.36	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 186				197	195	0.29	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 187				195	193	0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 188				223	221	0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	59.1	
化合物 189				237	235	0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	116.8	


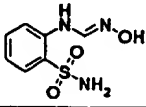
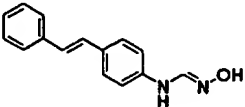
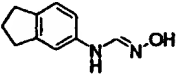
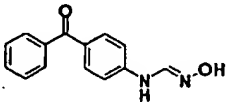
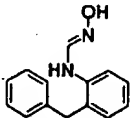
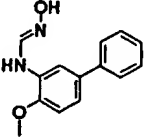
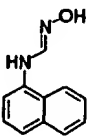
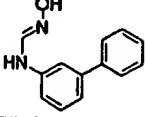
化合物 190				225	223		0.51	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	44.9	
化合物 191				269	267		0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 192				230	228		0.56	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 193				209	207		0.52	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 194				197	195		0.44	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	67.5	
化合物 195				197			0.51	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 196					220		0.52	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	46.9	
化合物 197				190	188		0.57	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 198				197			0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	81.8	

化合物 199				209	207		0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	85.6	
化合物 200				274	272		0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	53.3	
化合物 201				321	319		0.50	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	70.1	
化合物 202				244	242		0.53	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	31.6	
化合物 203				217	215		0.45	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	51.1	
化合物 204				181	179		0.30	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 205				167	165		0.25	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 206				217			0.49	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 207		138.0 - 140.0		181	179		0.29	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	90.7	11.6

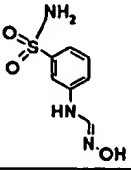
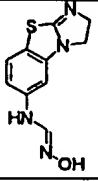
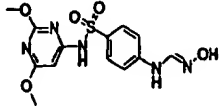
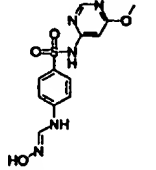
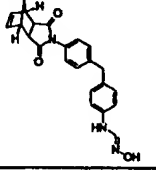
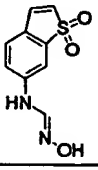
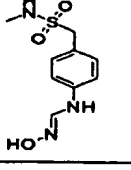
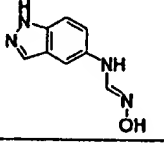
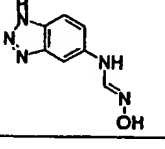
化合物 208				253	251		0.53	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 209		169.5 - 170.0		167	165		0.27	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	102.2	151.6
化合物 210				313	311		0.58	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	78	
化合物 211			183		181		0.35	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 212			251		249		0.35	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 213			279				0.15	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 214			181		179		0.12	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1	31.9	
化合物 215					225		0.25	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1	36.1	
化合物 216					187		0.31	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		

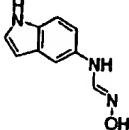

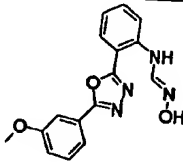
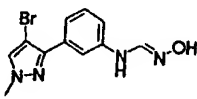
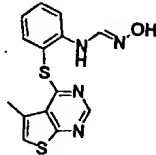
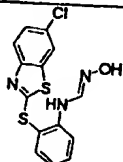
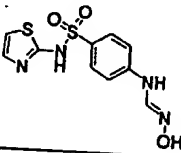
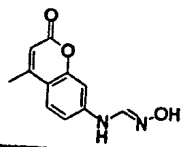
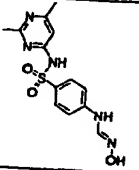
化合物 217			253			0.4	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 218			194			0.08	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 219			221	219		0.38	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 220			176	174		0.28	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 221			193	191		0.35	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 222				225		0.29	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 223			290	288		0.34	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1	52.2	
化合物 224			237	235		0.31	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1	47.1	
化合物 225			343	341		0.05	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		

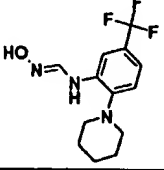
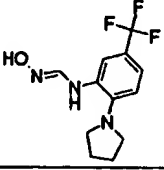
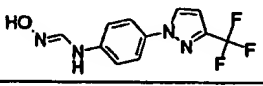
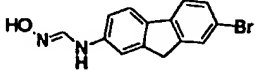
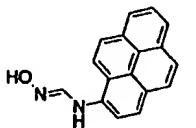
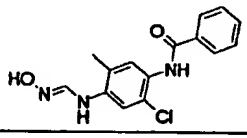
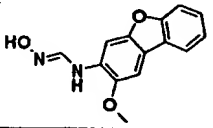
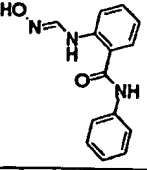
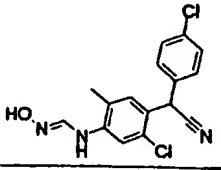
化合物 226			277		275		0.37	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 227		139.0 - 141.0	191		189		0.31	SiO2	AcOEt	117.8	39.7
化合物 228					267		0.15	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	72.0	
化合物 229		194.0 - 195.0	238		236		0.34	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1	99.3	16.0
化合物 230		165.0 - 165.5	181		179		0.07	SiO2	EtOAc: hexane =1:2		
化合物 231		168.5 - 169.0	191		189		0.16	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	92.9	196.5
化合物 232		154.0 - 155.0								86.0	6.6
化合物 233		118.0 - 119.5	227		225		0.10	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	87.5	51.9
化合物 234		111.0 - 113.0	213		211		0.15	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	74.1	

化合物 235		167.5 - 168.0			263		0.13	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	77.8	5915.9
化合物 236		130.5 - 131.5									
化合物 237		197.5 - 198.0			237		0.17	SiO2	EtOAc: hexane = 1:2	96.6	26.2
化合物 238		142.5 - 144.0	177		175		0.12	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	101.6	30.0
化合物 239		182.5 - 183.0									4078
化合物 240			227		225		0.15	SiO2	EtOAc: hexane =1:2		
化合物 241			243				0.15	SiO2	EtOAc: hexane =1:2		
化合物 242			187		185		0.13	SiO2	EtOAc: hexane =1:2	50.6	
化合物 243			213		211		0.11	SiO2	EtOAc: hexane =1:2		

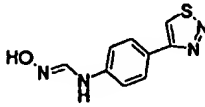
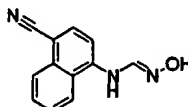
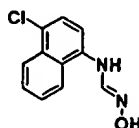
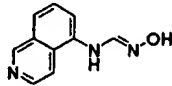
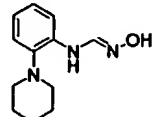
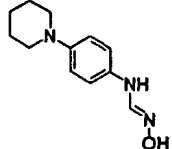
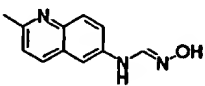
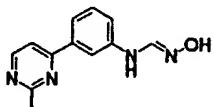
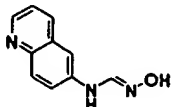
[illegible]

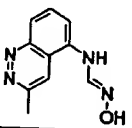
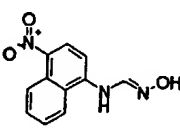
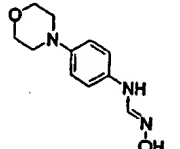
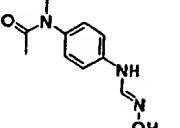
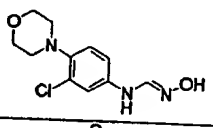
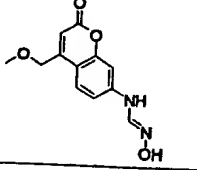
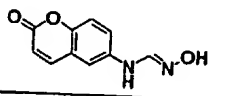
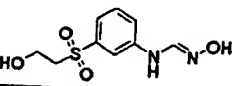
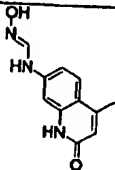
化合物 253				216	214	214	0.27	SiO2 (NH)	AcOEt: EtOH =90:10		
化合物 254					233		0.56	SiO2 (NH)	AcOEt: EtOH =90:10		
化合物 255				354	352	352	0.57	SiO2	AcOEt: EtOH =90:10		
化合物 256					321		0.28	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物 257				388	386	386	0.15	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物 258				225	223	223	0.08	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物 259				244	242		0.33	SiO2 (NH)	AcOEt: EtOH =90:10	52.8	
化合物 260				177	175	175	0.21	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		
化合物 261				178	176	176	0.04	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5		

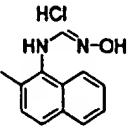
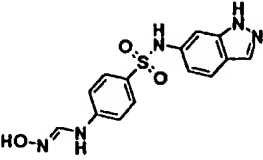
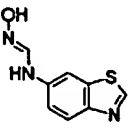
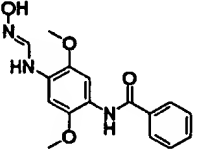
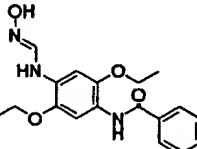
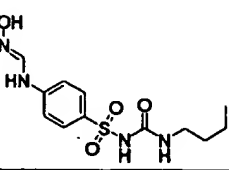
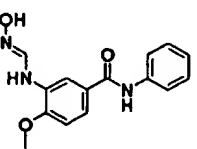
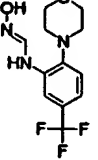
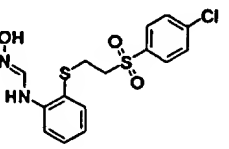
化合物 262					176		174	0.03	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5
化合物 263					389	387	387	0.26	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5
化合物 264					311	309	309	0.25	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5
化合物 265					295		293	0.19	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5
化合物 266					317	315		0.24	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5
化合物 267					334			0.31	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5
化合物 268					299	297	297	0.05	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5
化合物 269					219	217	217	0.17	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5
化合物 270					322	320	320	0.05	SiO2	CHCl3: MeOH =95:5

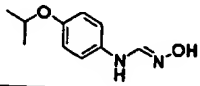
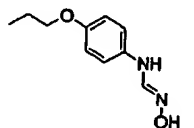
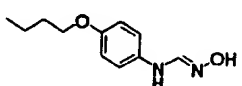
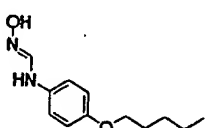
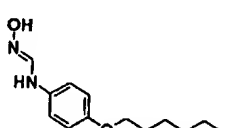
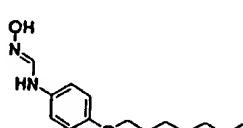
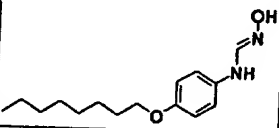
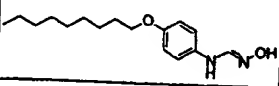
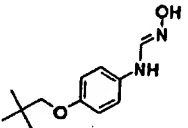
化合物 271				288	286	286	0.37	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物 272				274	272	272	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物 273		165.0 - 167.0		271	269	269	0.20	SiO2 (NH)	AcOEt	89.2	96.8
化合物 274				303	301	301	0.16	SiO2 (NH)	AcOEt	94.5	
化合物 275				261	259	259	0.16	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物 276		207.0 - 207.5		304	302	302	0.16	SiO2 (NH)	AcOEt	71.8	55.9
化合物 277				257	255	255	0.22	SiO2 (NH)	AcOEt	76.4	
化合物 278				256	254		0.15	SiO2 (NH)	AcOEt	65.3	
化合物 279				334	332	332	0.21	SiO2 (NH)	AcOEt	42.8	

[illegible]

化合物 289				221	219	219	0.13	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物 290				212	210	210	0.42	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 291				222	220	220	0.48	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 292				188	188	186	0.36	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 293				220	218	218	0.59	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 294		162.0 - 162.5		220		218	0.47	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	103.2	4.9
化合物 295				202		200	0.37	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	73.8	
化合物 296				229		227	0.41	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 297				188		186	0.35	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	71.1	

化合物 298				203		201	0.33	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 299				232	230	230	0.40	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 300		182.0 - 182.5		222		220	0.44	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	96.3	5.7
化合物 301				208		206	0.36	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	62.1	
化合物 302		177.5 - 178.0		257		255	0.47	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	96.5	1.9
化合物 303				249	247	247	0.35	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 304				205	203		0.33	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	68.5	
化合物 305				245		243	0.14	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5		
化合物 306				216			0.10	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		

化合物 307			201				0.40	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 308			332	330			0.08	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 309			194				0.17	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 310			316	314			0.25	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 311			344	342			0.25	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 312			315				0.15	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 313			286	284			0.25	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 314			290				0.38	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1		
化合物 315			371	369			0.48	SiO2	CHCl3: MeOH =9:1	50.7	

化合物 316		144.0 - 146.0	195		193		0.09	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	97.9	24.0
化合物 317		132.0 - 133.0	195				0.51	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	93.8	3.5
化合物 318		136.5 - 137.5	209		207		0.09	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1		9.9
化合物 319		126.0 - 127.0	223		221		0.13	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	99.9	3.8
化合物 320		125.0 - 126.0	237		235		0.11	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1	92.5	1.3
化合物 321		121- 122.5	251		249		0.36	SiO2 (NH)	AcOEt	99.9	3.7
化合物 322			265		263		0.36	SiO2 (NH)	AcOEt	117.5	
化合物 323		128.0 - 130.0	279		277		0.12	SiO2	Hexane :AcOEt =2:1		25.9
化合物 324		148.5 - 149.5	223		221		0.22	SiO2	AcOEt	99	3.7

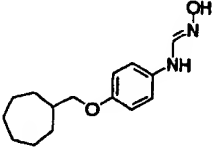
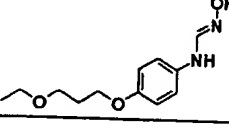
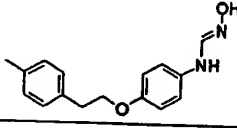
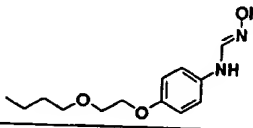
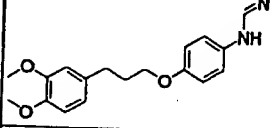
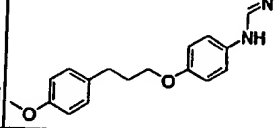
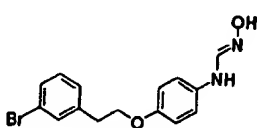
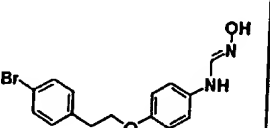
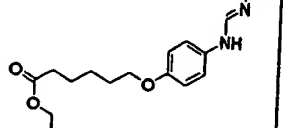
化合物 325		123.0 - 125.0	237	235	0.23	SiO2	AcOEt	106	2.6
化合物 326			237	235	0.35	SiO2 (NH)	AcOEt	110.8	
化合物 327			237	235	0.35	SiO2 (NH)	AcOEt	110.1	
化合物 328			233	221	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	121.4	
化合物 329		127.0 - 128.0	221	219	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	121.1	0.7
化合物 330		122.0 - 124.0	207	205	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	118.8	2.4
化合物 331		139.0 - 139.5	219	217	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	118.8	3.2
化合物 332		169.5 - 170.0	233	231	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	110.6	2.1
化合物 333		171.5 - 172.0	205	203	0.3	SiO2 (NH)	AcOEt	119.3	2.2

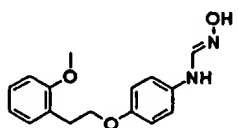
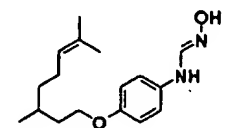
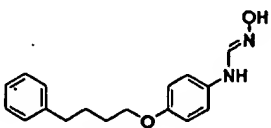
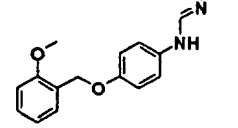
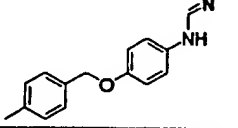
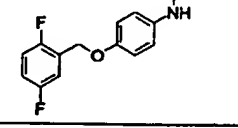
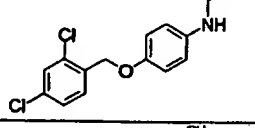
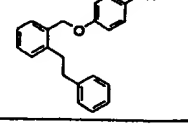
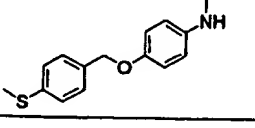
[illegible]

化合物 343		166.5 - 167.0								84.5	3.3
化合物 344		180- 180.5	244				0.12	SiO2	AcOEt	107	37.5
化合物 345		159.5 -161	244				0.14	SiO2	AcOEt	101	23.1
化合物 346		104.0 - 107.0								106.2	8.9
化合物 347		80.5- 81.5	255		253		0.18	SiO2	AcOEt	105	3.7
化合物 348		128.5 - 129.5	267		265		0.21	SiO2	AcOEt	103	3.4
化合物 349		152.5 - 153.0	271		269		0.21	SiO2	AcOEt	100	1.6
化合物 350		168.0 - 168.5	249				0.19	SiO2	AcOEt	91	1.4
化合物 351			252		250		0.18	SiO2	AcOEt	89	

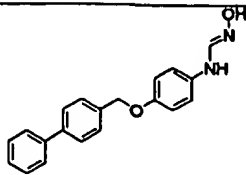
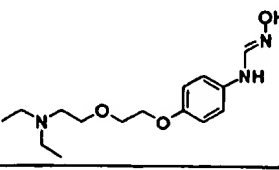
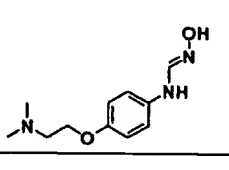
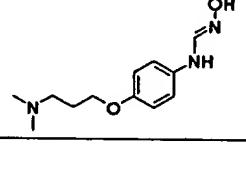
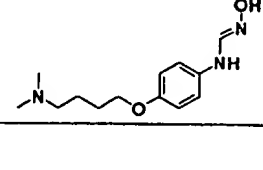
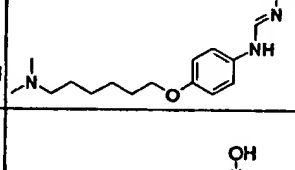
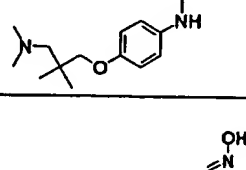
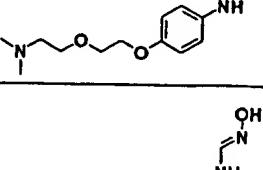
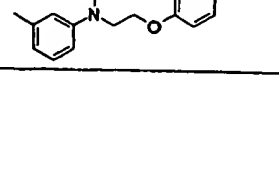
化合物 352		158.5 - 159.5	233				0.2	SiO2	AcOEt	97	4.6
化合物 353		158.0 - 160.0	278	278			0.14	SiO2	AcOEt	105	3.7
化合物 354		113.0 - 114.0	239	237			0.23	SiO2	AcOEt	106	3.0
化合物 355		141.0 - 142.0	266	264			0.14	SiO2	AcOEt	107	5.9
化合物 356		141.0 - 142.5	207				0.23	SiO2	AcOEt	102	2.6
化合物 357			264	262			0.16	SiO2	AcOEt	98	
化合物 358		138.0 - 139.5	272	270			0.14	SiO2	AcOEt	103	3.1
化合物 359		132.5 - 134.5	290	288			0.2	SiO2	AcOEt	102	1.4
化合物 360			279	277			0.22	SiO2	AcOEt		

化合物 361		104.0 - 106.0	241		239		0.22	SiO2	AcOEt	106	2.1
化合物 362		156.0 - 157.0	244				0.11	SiO2	AcOEt	106	2.1
化合物 363		154.0 - 155.0	272		270		0.11	SiO2	AcOEt	105	0.78
化合物 364		136.5 - 137.5	295		293		0.21	SiO2	AcOEt	104	2.0
化合物 365		143.5 - 145.0	287		285		0.19	SiO2	AcOEt	105	1.4
化合物 366		188.0 - 189.0	272				0.09	SiO2	AcOEt	105	1.2
化合物 367		165.0 - 166.0	249				0.18	SiO2	AcOEt	103	2.1
化合物 368		165.5 - 166.0	233				0.19	SiO2	AcOEt	96	2.5
化合物 369		146.5 - 149.0	258				0.16	SiO2	AcOEt	105	3.1

化合物 370			263	263	261	261	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	113.7	
化合物 371		93.0- 94.0	239	239	237	237	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	110.4	0.9
化合物 372				271	269	269	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	100.5	
化合物 373		97.0- 99.0		253	251	251	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	115.3	0.8
化合物 374			331	331	329	329	0.3	SiO2 (NH)	AcOEt	119.1	
化合物 375				301	299	299	0.3	SiO2 (NH)	AcOEt	117.7	
化合物 376				336	333	334	0.3	SiO2 (NH)	AcOEt	114.9	
化合物 377				336	334	334	0.3	SiO2 (NH)	AcOEt	107.4	
化合物 378				295	293	293	0.3	SiO2 (NH)	AcOEt	102.4	

化合物 379				287	285	285	0.27	SiO2 (NH)	AcOEt	105.4	
化合物 380				291	289	289	0.26	SiO2 (NH)	AcOEt	118.9	
化合物 381				285	283	283	0.27	SiO2 (NH)	AcOEt	116.0	
化合物 382		153.0 — 153.5		273			0.26	SiO2 (NH)	AcOEt	122.5	3.1
化合物 383				257	255	255	0.26	SiO2 (NH)	AcOEt	116.2	
化合物 384		167.0 — 167.5		279	277		0.27	SiO2 (NH)	AcOEt	117.3	2.8
化合物 385				312	310	310	0.27	SiO2 (NH)	AcOEt	109.0	
化合物 386				347	345		0.27	SiO2 (NH)	AcOEt	105.2	
化合物 387		163.0 — 164.0	289	289			0.27	SiO2 (NH)	AcOEt	97.8	0.9

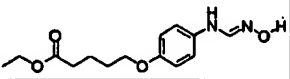
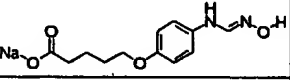
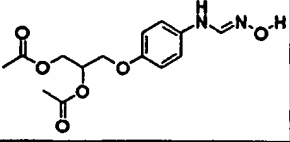
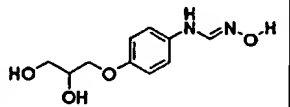
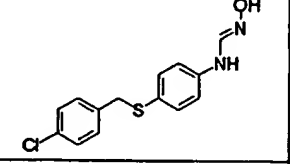
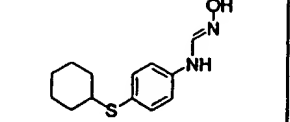
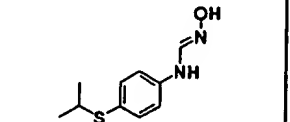
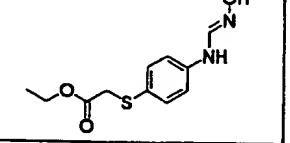
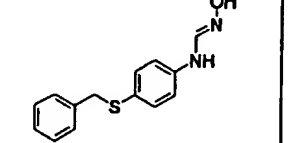
[illegible]

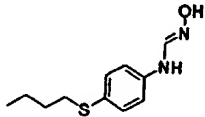
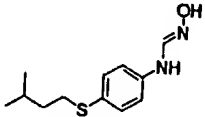
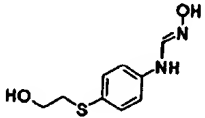
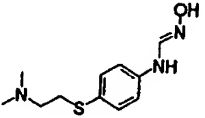
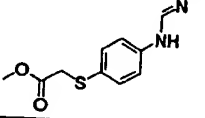
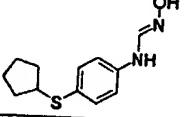
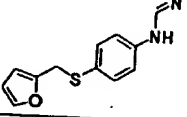
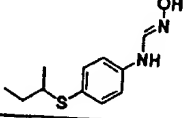
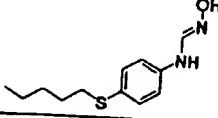
化合物 397				319				0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	99.3	
化合物 398			298	296	294	294	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	95.2	2.4	
化合物 399		118- 120	224	224	222	222	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	102.3	98	
化合物 400		115.0 - 117.0	238	238		236	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	116.9		48.7
化合物 401		100.0 - 102.0	252	252	250	250	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	117.4		37.6
化合物 402		95.0- 96.0	280	280	278	278	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	118.8	18.7	
化合物 403		101.5 - 102.0	266	266	264	264	0.32	SiO2 (NH)	AcOEt	118.3	28.5	
化合物 404		57.5- 59.0	268	268	266	266	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	114.9	115.6	
化合物 405			314	314	312	312	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	116.0		

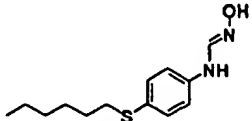
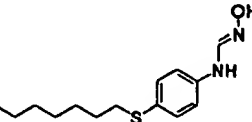
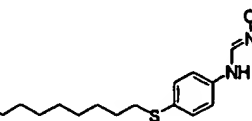
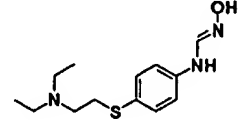
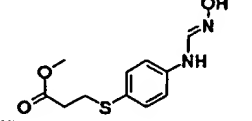
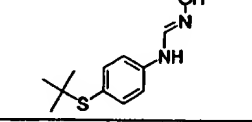
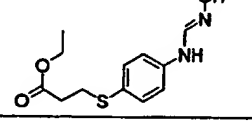
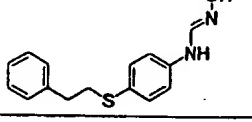
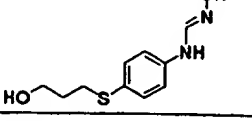
[illegible]

化合物 415		114- 117	264	264	262	262	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	103.7	17.6
化合物 416		99.5- 102.5	264	264		262	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	85.8	16.3
化合物 417		146.5 -148	264	264		262	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	102.8	90.0
化合物 418				273	271	271	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	120.4	
化合物 419			289	289	287	287	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	116.1	
化合物 420		147- 148.5	237	237	235	235	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	118.6	8.0
化合物 421		153- 154.5	251	251	249	249	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	113.3	3.9
化合物 422		132.0 - 134.0	263	263	261	261	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	121.6	1.5
化合物 423		132.0 - 134.5	263	263		261	0.35	SiO2 (NH)	AcOEt	118.4	2.2

[illegible]

化合物 433		125.0 - 127.0										1.5
化合物 434		>300										3.2
化合物 435		133.0 - 134.5										2.2
化合物 436		140.5 - 141.0										79.2
化合物 437				293	291	291	0.33	SiO ₂ (NH)	AcOEt	96.1		
化合物 438				251	249	249	0.36	SiO ₂ (NH)	AcOEt	87.9		
化合物 439		144.1 - 144.2		211	209	209	0.36	SiO ₂ (NH)	AcOEt	92.3	2.9	
化合物 440				255		253	0.33	SiO ₂ (NH)	AcOEt	102.8		
化合物 441		166		259	257	257	0.33	SiO ₂ (NH)	AcOEt	94.2		

化合物 442				225	223	223	0.36	SiO ₂ (NH)	AcOEt	95.7	
化合物 443				239	237	237	0.38	SiO ₂ (NH)	AcOEt	103.0	
化合物 444		121.0		213	211	211	0.10	SiO ₂ (NH)	AcOEt	100.7	12.1
化合物 445		112.0		240	238	238	0.18	SiO ₂ (NH)	AcOEt	95.1	
化合物 446				241		239	0.31	SiO ₂ (NH)	AcOEt	95.9	
化合物 447				237	235	235	0.36	SiO ₂ (NH)	AcOEt	95.9	
化合物 448		125.0 - 126.5		249	247	247	0.36	SiO ₂ (NH)	AcOEt	109.8	1.9
化合物 449		119.0 - 120.5		225	223	223	0.38	SiO ₂ (NH)	AcOEt	105.1	1.8
化合物 450				239	237	237	0.41	SiO ₂ (NH)	AcOEt	105.9	

化合物 451				253	251	251	0.41	SiO2 (NH)	AcOEt	97.6	
化合物 452				267	265	265	0.41	SiO2 (NH)	AcOEt	112.3	
化合物 453				295	293	293	0.44	SiO2 (NH)	AcOEt	95.3	
化合物 454				268	266	266	0.26	SiO2 (NH)	AcOEt	105.8	
化合物 455				255		253	0.28	SiO2 (NH)	AcOEt	105.6	
化合物 456		143.0 - 145.0		225	223	223	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	94.4	6.3
化合物 457				269	267	267	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	112.6	
化合物 458				273	271	271	0.36	SiO2 (NH)	AcOEt	116.0	
化合物 459		108- 108.5		227	225	225	0.10	SiO2 (NH)	AcOEt	119.0	2.4

* SiO2(NH): Merck pre-coated plates Silica gel 60 F254, SiO2(NH)(NH): TLC2[®] L-HNH Fuji Silysia Chemical LTJ

試験例 [ラット腎ミクロソーム由来 20-HETE 産生酵素の阻害作用]

表 1 記載の化合物について、20-HETE 産生阻害作用を試験した。本試験は J. Pharmacol. Exp. Ther., 第 268 巻, 474 頁 (1994) に記載の方法に準拠して行った。

50 mM の 3-モルホリノプロパンスルホン酸 (pH 7.4)、5 mM の塩化マグネシウム及び 1 mM のエチレンジアミンテトラアセティックアシド ジソディウムソルト (EDTA) を含む組成の緩衝液に、試験対象化合物を加えた。

その後、酵素としてラット腎ミクロソーム (自然発症高血圧ラット (オス、6 週齢) の腎臓から調製したミクロソーム画分) を、基質として [5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15] トリチウム-アラキドン酸 (アマシャム社製) を、及び補酵素として NADPH (シグマ社製) を添加し 37 度で 1.5 時間反応させた。

反応後にギ酸を添加して反応を停止させ、更にアセトニトリル (終濃度 50 %) を加えて 1 時間 30 分室温で放置した。

20-HETE の産生酵素活性は、C18 逆相カラム (バイオシル C18, バイオラッド社製) を装着した放射性物質検出器付き高速液体クロマトグラフィー (ギルソン社製) により測定した。

試験対象化合物の無添加時における 20-HETE の生成量を 100 % とし、化合物添加時の生成量が 50 % 阻害される化合物濃度又は化合物を 1 μ M 添加した時の阻害率を表 1 に併せて示す。

表 1 より、本発明の化合物は、20-HETE 産生阻害効果を有することが確認された。

産業上の利用可能性

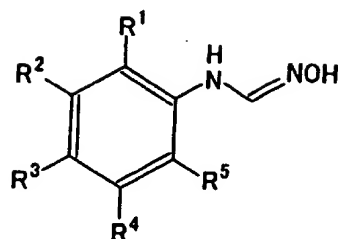
本発明に係る一般式 (1) で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩は、20-HETE 産生阻害剤として有用である。したがって、これらは医薬として、特にヒト及び動物において 20-HETE が関わる疾病、例えば各種の腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患治療薬として有用である。

そして、一般式 (1) で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩のうち、ベンゼン環上のヒドロキシホルムアミジノ部分に対してパラ位に非水素原子置換基を有するものが特に好ましい。

なお、請求項 5 以下に規定される化合物又はその製薬学的に許容される塩は、新規な化合物であり、それ自体有用であると共に上記効果にも優れたものである。

請求の範囲

1. 式



〔式中、 $R^1 \sim R^5$ は、

同一又は相異なつて、水素原子；水酸基；カルボキシ基；ハロゲン原子； C_{1-14} アルキル基；1～6個のハロゲン原子で置換された C_{1-14} アルキル基； C_{2-6} アルケニル基； C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、； C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基； C_{2-6} アルキニル基； C_{3-8} シクロアルキル基； C_{3-8} シクロアルコキシ基； C_{2-10} アルカノイル基； C_{1-6} ヒドロキシアルキル基；1～6個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} ヒドロキシアルキル基； C_{2-6} アルコキシカルボニル基；3-フェニル-2-プロペニルオキシカルボニル基； C_{2-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基；ジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{2-6} アルコキシカルボニル基；モノ又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基； C_{2-10} アルカノイルアミノ基； C_{1-6} アルキル基で置換された C_{2-6} アルカノイルアミノ基；ベンゾイルアミノ基；カルバモイル基； C_{1-6} アルキル基又はフェニル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基； $N-(N', N' - \text{ジ} C_{1-6} \text{アルキルアミノ} C_{1-6} \text{アルキル})$ カルバモイル基；シアノ基；シアノ C_{1-6} アルキル基；ニトロ基；チオール基；フェノキシ基； C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選択される1～3個で置換されたフェノキシ基；フェニルチオ基；ニトロフェニルチオ基； C_{1-6} アルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基； C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基；ベンゼン環が1～5個のハロゲン原子で置換されたフェニルスルホニル C_{1-6} アルキルチオ基；フェニル基；ベンジル基；シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基；ビフェニル基； α -シアノベンジル

基；1～5個のハロゲン原子で置換された α -シアノベンジル基；ビシクロ〔2.2.1〕-ヘプター5-エン-2,3-ジカルボキシイミジル基で置換されたベンジル基；ベンゾイル基；スチリル基； C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} アルキルアミノアルキル基からなる群から選択される1～5個で置換されたスチリル基；ピロリジノ基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピリジル基；ピリミジニル基； C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたピリミジニル基；フタルイミドイル基；1～3個のハロゲン原子で置換されたフタルイミドイル基；N-カルバゾリル基；1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたジオキソピペリジニル基；フェニルスルホニルアミノ基；1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたフェニルスルホニルアミノ基； C_{1-6} アルキルアミノスルホニル C_{1-6} アルキル基；チアジアゾリル基；オキサジアゾリル基；ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基；ピロリジニル基；ピラゾリル基；ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基及びトリフルオロメチル基からなる群から選択される1～3個で置換されたピラゾリル基；フリル基；ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基及び C_{2-6} アルコキシカルボニル基からなる群から選択される1～3個で置換されたフリル基；チエノピリミジニルチオ基；1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたチエノピリミジニルチオ基；チエノピリジルチオ基；1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたチエノピリジルチオ基；ベンゾチアゾリルチオ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたベンゾチアゾリルチオ基；式 $-Y-(CR^{61}R^{62})_n-(CR^{63}R^{64})_m-R^7$ 〔式中、Yは酸素原子又は硫黄原子であり； R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 及び R^{64} は同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又はトリフルオロメチル基であり； R^7 は水素原子；ハロゲン原子； C_{1-14} アルキル基； C_{3-8} シクロアルキル基； C_{2-10} アルケニル基； C_{2-6} アルキニル基；フェニル基；ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、フェニル基、フェノキシ基、フェネチル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基及びハロゲン原子からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基；シアノ基；カルボキシル基； C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} ヒドロキシアルキル基； C_{3-8} シクロアルコキシ基

; C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ基; C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ基; C₁₋₆アルキルチオ基; C₂₋₆アルカノイルオキシ基; C₂₋₆アルカノイルオキシC₁₋₆アルキル基; フェノキシ基; フェニルチオ基; N-C₁₋₆アルキルトルイジノ基; ピロリジノ基; ピペリジノ基; モルホリノ基; ピリジル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたピリジル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたピペリジノ基; C₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリジル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたピロリジノ基; C₁₋₆アルキル基で置換されたモルホリノ基; モルホリニル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたモルホリニル基; ホモモルホリニル基; チオモルホリノ基; C₁₋₆アルキル基で置換されたチオモルホリノ基; チオモルホリニル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたチオモルホリニル基; ピペラジニル基; 4位がC₁₋₆アルキル基で置換されたピペラジニン-1-イル基; ホモピペリジニル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたホモピペリジニル基; ピリジルチオ基; キノリル基; フリル基; オキセタニル基; オキサニル基; ジオキサニル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたジオキサニル基; オキサニル基; ジオキサニル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたジオキサニル基; ベンゾジオキサニル基; ピロリドン-1-イル基; ピロリジニル基; N-C₁₋₆アルキルピロリジニル基; ピペリジニル基; N-C₁₋₆アルキルピペリジニル基; ピロリル基; チエニル基; チアゾリル基; 1~3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアゾリル基; C₁₋₆アルキル基で置換された2, 6-プリンジオン-7-イル基; フルフリル基; ジC₁₋₆アルキルアミノ基; C₂₋₆アルコキシカルボニル基; 又はジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキシ基であり: mは1~6の整数; 及びnは0~6の整数である]で示される基; 又は、式-SO₂NR^aR^b [式中、R^a及びR^bは、同一又は相異なって、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₆アルカノイル基、イソオキサゾリル基、1~3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたイソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、1~3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアジアゾリル基、チアゾリル基、1~3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアゾリル基、ピリジル基、1~3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたピリジル基、ピリミジニル基、1~3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたピリミジニル基、1~3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリミジニル基、ピリダジニル基、1~3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換さ

れたピリダジニル基、インダゾリル基又は C_{1-6} アルキル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基であるか、或いは、一緒になって隣接する窒素原子とともに3, 5-ジオキソピペラジノ基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基を形成する基である]で示される基であるか、

或いは、 $R^1 \sim R^6$ のうち、隣り合ういずれかの2つはベンゼン環とともに、フタルイミド環； C_{1-6} アルキル基で置換されたフタルイミド環；インドール環；インダン環；インダゾール環；ベンゾトリアゾール環；S, S-ジオキソベンゾチオフェン環；2, 3-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾール環；ジベンゾフラン環； C_{1-6} アルコキシ基で置換されたジベンゾフラン環；フルオレン環；ハロゲン原子で置換されたフルオレン環；ピレン環；カルボスチリル環； C_{1-6} アルキル基で置換されたカルボスチリル環；ナフタレン環；シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基及び C_{1-6} アルキル基からなる群から選択される1～3個で置換されたナフタレン環；1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン環；キノリン環； C_{1-6} アルキル基で置換されたキノリン環；イソキノリン環；2-オキソ- α -クロメン環； C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基からなる群から選択される1～3個で置換された2-オキソ- α -クロメン環；シンノリン環； C_{1-6} アルキル基で置換されたシンノリン環；フタラジンジオン環；ベンゾチアゾール環； C_{1-6} アルキル基で置換されたベンゾチアゾール環；ベンゾジオキソラン環；ベンゾブチロラクトン環を形成する]で表されるヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤。

2. $R^1 \sim R^6$ が、同一又は相異なって、水素原子；水酸基；カルボキシル基；ハロゲン原子； C_{1-14} アルキル基；1～6個のハロゲン原子で置換された C_{1-14} アルキル基； C_{2-6} アルキニル基； C_{3-8} シクロアルキル基； C_{3-8} シクロアルコキシ基； C_{2-10} アルカノイル基； C_{1-6} ヒドロキシアルキル基；1～6個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} ヒドロキシアルキル基； C_{2-6} アルコキシカルボニル基；3-フェニル-2-プロペニルオキシカルボニル基； C_{2-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基；ジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{2-6} アルコキシカルボニ

ル基；モノ又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ基；C₂₋₁₀アルカノイルアミノ基；C₁₋₆アルキル基で置換されたC₂₋₆アルカノイルアミノ基；ベンゾイルアミノ基；カルバモイル基；C₁₋₆アルキル基又はフェニル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基；N-(N', N' -ジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル)カルバモイル基；シアノ基；シアノC₁₋₆アルキル基；ニトロ基；チオール基；フェノキシ基；C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選択される1~3個で置換されたフェノキシ基；フェニルチオ基；ニトロフェニルチオ基；C₁₋₆アルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基；C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆アルキル基；ベンゼン環が1~5個のハロゲン原子で置換されたフェニルスルホニルC₁₋₆アルキルチオ基；フェニル基；ベンジル基；シアノ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1~3個で置換されたフェニル基；ビフェニル基；α-シアノベンジル基；1~5個のハロゲン原子で置換されたα-シアノベンジル基；ビスクロ[2.2.1]-ヘプター5-エン-2, 3-ジカルボキシミジル基で置換されたベンジル基；ベンゾイル基；スチリル基；C₁₋₆アルコキシ基及びジC₁₋₆アルキルアミノアルキル基からなる群から選択される1~5個で置換されたスチリル基；ピロリジノ基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピリジル基；ピリミジニル基；C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1~3個で置換されたピリミジニル基；フタルイミドイル基；1~3個のハロゲン原子で置換されたフタルイミドイル基；N-カルバゾリル基；1~3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたジオキソピペリジニル基；フェニルスルホニルアミノ基；1~3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたフェニルスルホニルアミノ基；C₁₋₆アルキルアミノスルホニルC₁₋₆アルキル基；チアジアゾリル基；オキサジアゾリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1~3個で置換されたフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基；ピロリジニル基；ピラゾリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びトリフルオロメチル基からなる群から選択される1~3個で置換されたピラゾリル基；フリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₂₋₆アルコキシカルボニル基からなる群から選択される1~3個で置換されたフリル基；チエノピリミジニルチオ基

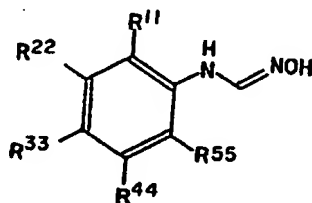
; 1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチエノピリミジニルチオ基; チエノ
 ピリジニルチオ基; 1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチエノピリジニルチオ
 基; ベンゾチアゾリルチオ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたベンゾチア
 ゾリルチオ基; 又は、式-Y-(CR⁶¹R⁶²)_m-(CR⁶³R⁶⁴)_n-R⁷ [式中、Yは
 酸素原子又は硫黄原子であり; R⁶¹、R⁶²、R⁶³及びR⁶⁴は同一又は相異なって、
 水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基又はトリフルオロメチル基であり;
 R⁷は水素原子; ハロゲン原子; C₁₋₁₄アルキル基; C₃₋₈シクロアルキル基;
 C₂₋₁₀アルケニル基; C₂₋₆アルキニル基; フェニル基; ニトロ基、シアノ基、
 C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、フェニル基、フ
 ェノキシ基、フェネチル基、C₂₋₆アルコキシカルボニル基及びハロゲン原子から
 なる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基; シアノ基; カルボキシ
 ル基; C₁₋₆アルコキシ基; C₁₋₆ヒドロキシアルキル基; C₃₋₈シクロアルコキ
 シ基; C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ基; C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシC
₁₋₆アルコキシ基; C₁₋₆アルキルチオ基; C₂₋₆アルカノイルオキシ基; C₂₋₆
 アルカノイルオキシC₁₋₆アルキル基; フェノキシ基; フェニルチオ基; N-C<sub>1
 -6</sub>アルキルトリジノ基; ピロリジノ基; ピペリジノ基; モルホリノ基; ピリ
 ジル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたピリジル基; C₁₋₆アルキル基で置換さ
 れたピペリジノ基; C₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリジル基; C₁₋₆アルキル
 基で置換されたピロリジノ基; C₁₋₆アルキル基で置換されたモルホリノ基; モル
 ホリニル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたモルホリニル基; ホモモルホリニル基
 ; チオモルホリノ基; C₁₋₆アルキル基で置換されたチオモルホリノ基; チオモル
 ホリニル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたチオモルホリニル基; ピペラジニル基
 ; 4位がC₁₋₆アルキル基で置換されたピペラジン-1-イル基; ホモピペリジニ
 ル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたホモピペリジニル基; ピリジニルチオ基; キノ
 リル基; フリル基; オキセタニル基; オキソラニル基; ジオキソラニル基; C<sub>1-
 6</sub>アルキル基で置換されたジオキソラニル基; オキサニル基; ジオキサニル基; C
₁₋₆アルキル基で置換されたジオキサニル基; ベンゾジオキサニル基; ピロリドン
 -1-イル基; ピロリジニル基; N-C₁₋₆アルキルピロリジニル基; ピペリジ
 ニル基; N-C₁₋₆アルキルピペリジニル基; ピロリル基; チエニル基; チアゾ

リル基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアゾリル基；C₁₋₆アルキル基で置換された2, 6-プリンジオン-7-イル基；フルフリル基；ジC₁₋₆アルキルアミノ基；C₂₋₆アルコキシカルボニル基；又はジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルコキシ基であり：mは1～6の整数；及びnは0～6の整数である]で示される基である、請求の範囲第1項記載のヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤。

3. R¹、R²、R⁴及びR⁵が水素原子である、請求の範囲第2項記載のヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤。

4. 腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬である、請求の範囲第1～3項のいずれか1項に記載の20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤。

5. 式



[式中、R¹¹～R⁵⁵は、その少なくとも1つが、C₅₋₁₄アルキル基；C₂₋₆アルケニル基；C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基；C₂₋₆アルキニル基；C₃₋₈シクロアルキル基；C₃₋₈シクロアルコキシ基；C₂₋₁₀アルカノイル基；C₁₋₆ヒドロキシアルキル基；1～6個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆ヒドロキシアルキル基；C₂₋₆アルコキシカルボニル基；3-フェニル-2-プロペニルオキシカルボニル基；C₂₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル基；ジC₁₋₆アルキルアミノC₂₋₆アルコキシカルボニル基；モノ又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ基；C₂₋₁₀アルカノイルアミノ基；C₁₋₆アルキル基で置換されたC₂₋₆アルカ

ノイルアミノ基；ベンゾイルアミノ基；カルバモイル基；C₁₋₆アルキル基又はフェニル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基；N-(N', N'-ジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル)カルバモイル基；シアノ基；シアノC₁₋₆アルキル基；C₁₋₆アルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基；C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆アルキル基；ベンゼン環が1～5個のハロゲン原子で置換されたフェニルスルホニルC₁₋₆アルキルチオ基；フェニル基；ベンジル基；シアノ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基；ビフェニル基；α-シアノベンジル基；1～5個のハロゲン原子で置換されたα-シアノベンジル基；ビスクロ[2.2.1]-ヘプター5-エン-2,3-ジカルボキシイミジル基で置換されたベンジル基；ベンゾイル基；スチリル基；C₁₋₆アルコキシ基及びジC₁₋₆アルキルアミノアルキル基からなる群から選択される1～5個で置換されたスチリル基；ピロリジノ基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピリジル基；ピリミジニル基；C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたピリミジニル基；フタルイミドイル基；1～3個のハロゲン原子で置換されたフタルイミドイル基；N-カルバゾリル基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたジオキソピペリジニル基；フェニルスルホニルアミノ基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたフェニルスルホニルアミノ基；C₁₋₆アルキルアミノスルホニルC₁₋₆アルキル基；チアジアゾリル基；オキサジアゾリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基；ピロリジニル基；ピラゾリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びトリフルオロメチル基からなる群から選択される1～3個で置換されたピラゾリル基；フリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₂₋₆アルコキシカルボニル基からなる群から選択される1～3個で置換されたフリル基；チエノピリミジニルチオ基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチエノピリミジニルチオ基；チエノピリジニルチオ基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチエノピリジニルチオ基；ベンゾチアゾリルチオ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたベンゾチアゾリルチオ基；式-Y-(CR⁶¹R⁶²)_n-(CR⁶³R⁶⁴)_m-R⁷⁷ [式中、Yは酸素原子又は

硫黄原子であり： R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 及び R^{64} は同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又はトリフルオロメチル基であり： R^{71} はハロゲン原子； C_{4-14} アルキル基； C_{3-8} シクロアルキル基； C_{2-10} アルケニル基； C_{2-6} アルキニル基；フェニル基；ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、フェニル基、フェノキシ基、フェネチル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基及びハロゲン原子からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基；シアノ基；カルボキシ基； C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} ヒドロキシアルキル基； C_{3-8} シクロアルコキシ基； C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} アルキルチオ基； C_{2-6} アルカノイルオキシ基；フェノキシ基；フェニルチオ基； $N-C_{1-6}$ アルキルトリイジノ基；ピロリジノ基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピリジル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたピリジル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたピペリジノ基； C_{1-6} アルコキシ基で置換されたピリジル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたピロリジノ基； C_{1-6} アルキル基で置換されたモルホリノ基；モルホリニル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたモルホリニル基；ホモモルホリニル基；チオモルホリノ基； C_{1-6} アルキル基で置換されたチオモルホリノ基；チオモルホリニル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたチオモルホリニル基；ピペラジニル基；4位が C_{1-6} アルキル基で置換されたピペラジーン-1-イル基；ホモピペリジニル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたホモピペリジニル基；ピリジルチオ基；キノリル基；フリル基；オキセタニル基；オキシラニル基；ジオキシラニル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたジオキシラニル基；オキサニル基；ジオキサニル基； C_{1-6} アルキル基で置換されたジオキサニル基；ベンゾジオキサニル基；ピロリドン-1-イル基；ピロリジニル基； $N-C_{1-6}$ アルキルピロリジニル基；ピペリジニル基； $N-C_{1-6}$ アルキルピペリジニル基；ピロリル基；チエニル基；チアゾリル基；1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたチアゾリル基；少なくとも C_{1-6} アルキル基で置換された2, 6-プリンジオン-7-イル基；フルフリル基；ジ C_{1-6} アルキルアミノ基； C_{2-6} アルコキシカルボニル基；又はジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルコキシ基であり： m は1～6の整数；及び n は0～6の整数である]で示される基；又は、式 $-SO_2NR^8R^9$ [式中、 R^8 及び

R⁹は、同一又は相異なつて、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₆アルカノイル基、イソオキサゾリル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたイソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアジアゾリル基、チアゾリル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアゾリル基、ピリジル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたピリジル基、ピリミジニル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたピリミジニル基、1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリミジニル基、ピリダジニル基、1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリダジニル基、インダゾリル基又はC₁₋₆アルキル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基であるか、或いは、一緒になって隣接する窒素原子とともに3,5-ジオキソピペラジノ基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基を形成する基である]で示される基であるか、

或いは、R¹¹～R¹⁵のうち、隣り合ういずれかの2つはベンゼン環とともに、フタルイミド環；C₁₋₆アルキル基で置換されたフタルイミド環；インドール環；インダン環；インダゾール環；ベンゾトリアゾール環；S,S-ジオキソベンゾチオフェン環；2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]ベンゾチアゾール環；ジベンゾフラン環；C₁₋₆アルコキシ基で置換されたジベンゾフラン環；フルオレン環；ハロゲン原子で置換されたフルオレン環；ピレン環；カルボスチリル環；C₁₋₆アルキル基で置換されたカルボスチリル環；ナフタレン環；シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基及びC₁₋₆アルキル基からなる群から選択される1～3個で置換されたナフタレン環；1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン環；キノリン環；C₁₋₆アルキル基で置換されたキノリン環；イソキノリン環；2-オキソ- α -クロメン環；C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基及びC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基からなる群から選択される1～3個で置換された2-オキソ- α -クロメン環；シンノリン環；C₁₋₆アルキル基で置換されたシンノリン環；フタラジンジオン環；ベンゾチアゾール環；C₁₋₆アルキル基で置換されたベンゾチアゾール環；ベンゾジオキソラン環；ベンゾブチロラクトン環を形成する基であり、且つ、他のR¹¹～R¹⁵は、同一又は相異なつて、水素原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基又はハロゲン原子である]で表されるヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

6. $R^{11} \sim R^{56}$ の少なくとも1つが、 C_{5-14} アルキル基； C_{3-8} シクロアルコキシ基； C_{2-6} アルキニル基； C_{3-8} シクロアルキル基； C_{2-10} アルカノイル基； C_{1-6} ヒドロキシアルキル基；1～6個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} ヒドロキシアルキル基； C_{2-6} アルコキシカルボニル基；3-フェニル-2-プロペニルオキシカルボニル基； C_{2-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基；ジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{2-6} アルコキシカルボニル基；モノ又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基； C_{2-10} アルカノイルアミノ基； C_{1-6} アルキル基で置換された C_{2-6} アルカノイルアミノ基；ベンゾイルアミノ基；カルバモイル基； C_{1-6} アルキル基又はフェニル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基；N-(N', N'-ジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル)カルバモイル基；シアノ基；シアノ C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基； C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基；ベンゼン環が1～5個のハロゲン原子で置換されたフェニルスルホニル C_{1-6} アルキルチオ基；フェニル基；ベンジル基；シアノ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基；ビフェニル基； α -シアノベンジル基；1～5個のハロゲン原子で置換された α -シアノベンジル基；ビスクロ[2. 2. 1]-ヘプター-5-エン-2, 3-ジカルボキシイミジル基で置換されたベンジル基；ベンゾイル基；スチリル基； C_{1-6} アルコキシ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノアルキル基からなる群から選択される1～5個で置換されたスチリル基；ピロリジノ基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピリジル基；ピリミジニル基； C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたピリミジニル基；フタルイミドイル基；1～3個のハロゲン原子で置換されたフタルイミドイル基；N-カルバゾリル基；1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたジオキソピペリジニル基；フェニルスルホニルアミノ基；1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたフェニルスルホニルアミノ基； C_{1-6} アルキルアミノスルホニル C_{1-6} アルキル基；チアジアゾリル基；オキサジアゾリル基；ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基で置換されたオキサジアゾリル基；ピロリジ

ニル基；ピラゾリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びトリフルオロメチル基からなる群から選択される1～3個で置換されたピラゾリル基；フリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₂₋₆アルコキシカルボニル基からなる群から選択される1～3個で置換されたフリル基、チエノピリミジニルチオ基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチエノピリミジニルチオ基；チエノピリジニルチオ基；1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチエノピリジニルチオ基；ベンゾチアゾリルチオ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたベンゾチアゾリルチオ基又は、式-SO₂NR⁸R⁹ [式中、R⁸及びR⁹は、同一又は相異なって、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₆アルカノイル基、イソオキサゾリル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたイソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアジアゾリル基、チアゾリル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアゾリル基、ピリジニル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたピリジニル基、ピリミジニル基、1～3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたピリミジニル基、1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリミジニル基、ピリダジニル基、1～3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリダジニル基、インダゾリル基又はC₁₋₆アルキル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基であるか、或いは、一緒になって隣接する窒素原子とともに3,5-ジオキソピペラジノ基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基を形成する基である]で示される基であるか、

或いは、R¹¹～R¹⁶のうち、隣り合ういずれかの2つはベンゼン環とともに、フタルイミド環；C₁₋₆アルキル基で置換されたフタルイミド環；インドール環；インダン環；インダゾール環；ベンゾトリアゾール環；S,S-ジオキソベンゾチオフェン環；2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]ベンゾチアゾール環；ジベンゾフラン環；C₁₋₆アルコキシ基で置換されたジベンゾフラン環；フルオレン環；ハロゲン原子で置換されたフルオレン環；ピレン環；カルボスチリル環；C₁₋₆アルキル基で置換されたカルボスチリル環；ナフタレン環；シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基及びC₁₋₆アルキル基からなる群から選択される1～3個で置換されたナフタレン環；1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン環；キノリン環；C₁₋₆アルキル基で置換されたキノリン環；イソキノリン環；2-オキソ-α

ークロメン環；C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基及びC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基からなる群から選択される1～3個で置換された2-オキソ- α -クロメン環；シンノリン環；C₁₋₆アルキル基で置換されたシンノリン環；フタラジンジオン環；ベンゾチアゾール環；C₁₋₆アルキル基で置換されたベンゾチアゾール環；ベンゾジオキソラン環；ベンゾブチロラクトン環を形成する基であり、且つ、他のR¹¹～R⁵⁵は、同一又は相異なって、水素原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基又はハロゲン原子である請求の範囲第5項に記載のヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

7. R¹¹～R⁵⁵の少なくとも1つが、C₅₋₁₄アルキル基；C₂₋₆アルキニル基；C₃₋₈シクロアルキル基；C₃₋₈シクロアルコキシ基；C₂₋₁₀アルカノイル基；C₁₋₆ヒドロキシアルキル基；1～6個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆ヒドロキシアルキル基；C₂₋₆アルコキシカルボニル基；3-フェニル-2-プロペニルオキシカルボニル基；C₂₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル基；ジC₁₋₆アルキルアミノC₂₋₆アルコキシカルボニル基；モノ又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ基；C₂₋₁₀アルカノイルアミノ基；C₁₋₆アルキル基で置換されたC₂₋₆アルカノイルアミノ基；カルバモイル基；C₁₋₆アルキル基又はフェニル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基；N-(N', N'-ジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル)カルバモイル基；シアノ基；シアノC₁₋₆アルキル基；C₁₋₆アルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基；C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆アルキル基；フェニル基；ベンジル基；シアノ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基；ビフェニル基； α -シアノベンジル基；1～5個のハロゲン原子で置換された α -シアノベンジル基；ベンゾイル基；ピロリジノ基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピリジル基；ピリミジニル基；C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される1～3個で置換されたピリミジニル基；ピロリジニル基；ピラゾリル基；ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基及びトリフルオロメチル基からなる群から選択される1～3個で置換されたピラゾリル基；フリル基；

ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基及び C_{2-6} アルコキシカルボニル基からなる群から選択される1～3個で置換されたフリル基；又は、式 $-SO_2NR^8R^9$ 〔式中、 R^8 及び R^9 は、同一又は相異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-6} アルカノイル基、イソオキサゾリル基、1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたイソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたチアジアゾリル基、チアゾリル基、1～3個のアルキル基で置換されたチアゾリル基、ピリジル基、1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたピリジル基、ピリミジニル基、1～3個の C_{1-6} アルキル基で置換されたピリミジニル基、1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されたピリミジニル基、ピリダジニル基、1～3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されたピリダジニル基、インダゾリル基又は C_{1-6} アルキル基でモノ又はジ置換されたカルバモイル基であるか、或いは、一緒になって隣接する窒素原子とともに3,5-ジオキソピペラジノ基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基を形成する基である〕で示される基であり、且つ、他の $R^{11} \sim R^{55}$ は、同一又は相異なって、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基又はハロゲン原子である〕で表される請求の範囲第6項に記載のヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

8. $R^{11} \sim R^{55}$ の少なくとも1つが、式 $-Y-(CR^{61}R^{62})_m-(CR^{63}R^{64})_n-R^{77}$ 〔式中、 Y は酸素原子又は硫黄原子であり： R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 及び R^{64} は同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又はトリフルオロメチル基であり； R^{77} はハロゲン原子； C_{4-14} アルキル基； C_{3-8} シクロアルキル基； C_{2-10} アルケニル基； C_{2-6} アルキニル基；フェニル基；ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、フェニル基、フェノキシ基、フェネチル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基及びハロゲン原子からなる群から選択される1～3個で置換されたフェニル基；シアノ基；カルボキシ基； C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} ヒドロキシアルキル基； C_{3-8} シクロアルコキシ基； C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} アルキルチオ基； C_{2-6} アルカノイルオキシ基

; C₂₋₆アルカノイルオキシC₁₋₆アルキル基; フェノキシ基; フェニルチオ基;
 N-C₁₋₆アルキルトルイジノ基; ピロリジノ基; ピペリジノ基; モルホリノ基;
 ; ピリジル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたピリジル基; C₁₋₆アルキル基で
 置換されたピペリジノ基; C₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリジル基; C₁₋₆アル
 キル基で置換されたピロリジノ基; C₁₋₆アルキル基で置換されたモルホリノ基
 ; モルホリニル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたモルホリニル基; ホモモルホリ
 ニル基; チオモルホリノ基; C₁₋₆アルキル基で置換されたチオモルホリノ基; チ
 オモルホリニル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたチオモルホリニル基; ピペラジ
 ニル基; 4位がC₁₋₆アルキル基で置換されたピペラジニン-1-イル基; ホモピペ
 リジニル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたホモピペリジニル基; ピリジルチオ基
 ; キノリル基; フリル基; オキセタニル基; オキソラニル基; ジオキソラニル基
 ; C₁₋₆アルキル基で置換されたジオキソラニル基; オキサニル基; ジオキサニル
 基; C₁₋₆アルキル基で置換されたジオキサニル基; ベンゾジオキサニル基; ピ
 ロリドン-1-イル基; ピロリジニル基; N-C₁₋₆アルキルピロリジニル基;
 ピペリジニル基; N-C₁₋₆アルキルピペリジニル基; ピロリル基; チエニル基
 ; チアゾリル基; 1~3個のC₁₋₆アルキル基で置換されたチアゾリル基; C₁₋₆
 アルキル基で置換された2, 6-プリンジオン-7-イル基; フルフリル基; ジ
 C₁₋₆アルキルアミノ基; C₂₋₆アルコキシカルボニル基; 又はジC₁₋₆アルキル
 アミノC₁₋₆アルコキシ基であり: mは1~6の整数: 及びnは0~6の整数で
 ある]で示される基であり、且つ、他のR⁶¹~R⁶⁶は、同一又は相異なって、水
 素原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ
 基又はハロゲン原子である請求の範囲第5項に記載のヒドロキシホルムアミジン
 誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

9. R⁶¹~R⁶⁶の少なくとも1つが、式-O-(CR⁶¹R⁶²)_m-(CR⁶³R⁶⁴)_n-
 R⁶⁵ [式中、R⁶¹、R⁶²、R⁶³及びR⁶⁴は同一又は相異なって、水素原子、ハロ
 ゲン原子、C₁₋₄アルキル基又はトリフルオロメチル基であり: R⁶⁵は、ジ-C
₁₋₆アルキルアミノ基; ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルコキシ基; ピペリジ
 ニル基; C₁₋₆アルキル基で置換されたピペリジニル基; ピペリジノ基; C₁₋₆アル

キル基で置換されたピペリジノ基；ピリジル基；C₁₋₆アルキル基で置換されたピリジニル基；C₁₋₆アルコキシ基で置換されたピリジニル基；ピリジルチオ基；ピロリジノ基；C₁₋₆アルキル基で置換されたピロリジノ基；ピロリドン-1-イル基；ピロリジニル基；C₁₋₆アルキル基で置換されたピロリジニル基；ピロリル基；チエニル基；チアゾリル基；モルホリノ基；C₁₋₆アルキル基で置換されたモルホリノ基；モルホリニル基；C₁₋₆アルキル基で置換されたモルホリニル基；ホモモルホリニル基；チオモルホリノ基；C₁₋₆アルキル基で置換されたチオモルホリノ基；チオモルホリニル基；C₁₋₆アルキル基で置換されたチオモルホリニル基；ピペラジニル基；4位がC₁₋₆アルキル基で置換されたピペラジン-1-イル基；ホモピペリジニル基；又はC₁₋₆アルキル基で置換されたホモピペリジニル基であり：mは1～6の整数；及びnは0～6の整数である]で示される基であり、且つ、他のR¹¹～R⁶⁶は同一又は相異なって、水素原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基又はハロゲン原子である請求の範囲第8項に記載のヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

10. R¹¹、R²²、R⁴⁴及びR⁶⁶が水素原子である、請求の範囲第7～9項のいずれか1項に記載のヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

11. 請求の範囲第5～10項のいずれか1項に記載のヒドロキシホルムアミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤。

12. 腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬である請求の範囲第11項に記載の20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07694

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ A61K31/155, 31/245, 31/18, 31/275, 31/166, 31/502, 31/36, 31/4035, 31/42, 31/429, 31/505, 31/403, 31/416, 31/4192, 31/404, 31/4245, 31/415, 31/519, 31/428, 31/352, 31/4453, 31/40, 31/343, 31/433, 31/472, 31/47, 31/5375, 31/381, 31/44, 31/45, 31/505, 31/351, 31/341, 31/357, 31/426, 31/445, 31/4402, 31/522, C07C317/40, 323/41, 323/65, 323/12, 323/19,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ A61K31/155, 31/245, 31/18, 31/275, 31/166, 31/502, 31/36, 31/4035, 31/42, 31/429, 31/505, 31/403, 31/416, 31/4192, 31/404, 31/4245, 31/415, 31/519, 31/428, 31/352, 31/4453, 31/40, 31/343, 31/433, 31/472, 31/47, 31/5375, 31/381, 31/44, 31/45, 31/505, 31/351, 31/341, 31/357, 31/426, 31/445, 31/4402, 31/522, C07C317/40, 323/41, 323/65, 323/12, 323/19,
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Koichi HAYAKAWA et al., "Quantitative Structure-Activity Relationships of Fungicidal N-Phenylformamidoximes," Journal of Pesticide Science, Vol.17, No.1 (1992) pp.17-25 (p.23, Table 3, No.58)	5, 8 1-4, 6, 7, 9-12
A	JP, 53-132529, A (Hoechst AG.), 18 November, 1978 (18.11.78) & DE, 2717437, A & NL, 7804189, A & BE, 866194, A & FR, 2387946, A	1-12
A	EP, 132881, A1 (NIPPON SODA CO., LTD.), 13 February, 1985 (13.02.85) & JP, 60-19759, A & AU, 8430229, A & SE, 8403711, A & DK, 8403469, A & FI, 8402861, A & ES, 542534, A	1-12
A	Magdalena Alonso-Galicia et al., "Inhibition of 20-HETE Production Contributes to the Vascular Responses to Nitric Oxide," Hypertension, Vol.29, No.1, Pt.2 (1997) pp.320-325	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 January, 2001 (16.01.01)

Date of mailing of the international search report
30 January, 2001 (30.01.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Classification No.

PCT/JP00/07694

Continuation of A, CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (IPC)

C07C311/21, 311/46, 311/58, 259/14, C07D237/32, 317/66, 209/48, 261/14, 513/04, 239/46, 239/47, 209/94, 231/56, 249/18, 209/08, 271/10, 231/16, 495/04, 277/70, 277/44, 311/18, 239/42, 295/12, 231/12, 307/91, 209/82, 307/68, 277/64, 285/06, 217/12, 215/38, 239/26, 237/28, 215/22, 277/62, 295/08, 317/22, 215/14, 333/16, 307/42, 277/26, 213/30, 213/70, 319/06, 487/04, 207/27, 211/22, 307/12, 309/06, 307/40, 277/64, 473/08, A61P43/00, 13/12, 9/10, 9/00

Continuation of B, FIELDS SEARCHED; Minimum documentation searched (IPC)

C07C311/21, 311/46, 311/58, 259/14, C07D237/32, 317/66, 209/48, 261/14, 513/04, 239/46, 239/47, 209/94, 231/56, 249/18, 209/08, 271/10, 231/16, 495/04, 277/70, 277/44, 311/18, 239/42, 295/12, 231/12, 307/91, 209/82, 307/68, 277/64, 285/06, 217/12, 215/38, 239/26, 237/28, 215/22, 277/62, 295/08, 317/22, 215/14, 333/16, 307/42, 277/26, 213/30, 213/70, 319/06, 487/04, 207/27, 211/22, 307/12, 309/06, 307/40, 277/64, 473/08, A61P43/00, 13/12, 9/10, 9/00

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/07694

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K31/155, 31/245, 31/18, 31/275, 31/166, 31/502, 31/36, 31/4035, 31/42, 31/429, 31/505, 31/403, 31/416, 31/4192, 31/404, 31/4245, 31/415, 31/519, 31/428, 31/352, 31/4453, 31/40, 31/343, 31/433, 31/472, 31/47, 31/5375, 31/381, 31/44, 31/45, 31/505, 31/351, 31/341, 31/357, 31/426, 31/445, 31/4402, 31/522, C07C317/40, 323/41, 323/65, 323/12, 323/19,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K31/155, 31/245, 31/18, 31/275, 31/166, 31/502, 31/36, 31/4035, 31/42, 31/429, 31/505, 31/403, 31/416, 31/4192, 31/404, 31/4245, 31/415, 31/519, 31/428, 31/352, 31/4453, 31/40, 31/343, 31/433, 31/472, 31/47, 31/5375, 31/381, 31/44, 31/45, 31/505, 31/351, 31/341, 31/357, 31/426, 31/445, 31/4402, 31/522, C07C317/40, 323/41, 323/65, 323/12, 323/19,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ *	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	Koichi HAYAKAWA et al. "Quantitative Structure-Activity Relationships of Fungicidal N-Phenylformamidoximes," Journal of Pesticide Science, Vol. 17, No. 1 (1992) pp. 17-25 (p. 23のTabel 3のNo. 58)	5, 8 1-4, 6, 7, 9-12
A	JP, 53-132529, A (ヘキスト・アクテングゼルシャフト) 18. 11月. 1978 (18. 11. 78) & DE, 2717437, A & NL, 7804189, A & BE, 866194, A & FR, 2387946, A	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 01. 01

国際調査報告の発送日

30.01.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子

4C 8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 1 3 2 8 8 1, A1 (NIPPON SODA CO., LTD.) 13. 2月. 1985 (13. 02. 85) & JP, 60-19759, A & AU, 8430229, A & SE, 8403711, A & DK, 8403469, A & FI, 8402861, A & ES, 542534, A	1-12
A	Magdalena Alonso-Galicia et al. "Inhibition of 20-HETE Production Contributes to the Vascular Responses to Nitric Oxide," Hypertension, Vol.29, No.1, Pt.2 (1997) pp.320-325	1-12

第2頁A欄 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

C07C311/21, 311/46, 311/58, 259/14, C07D237/32, 317/66, 209/48, 261/14, 513/04, 239/46, 239/47, 209/94, 231/56, 249/18, 209/08, 271/10, 231/16, 495/04, 277/70, 277/44, 311/18, 239/42, 295/12, 231/12, 307/91, 209/82, 307/68, 277/64, 285/06, 217/12, 215/38, 239/26, 237/28, 215/22, 277/62, 295/08, 317/22, 215/14, 333/16, 307/42, 277/26, 213/30, 213/70, 319/06, 487/04, 207/27, 211/22, 307/12, 309/06, 307/40, 277/64, 473/08, A61P43/00, 13/12, 9/10, 9/00

第2頁B欄 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

C07C311/21, 311/46, 311/58, 259/14, C07D237/32, 317/66, 209/48, 261/14, 513/04, 239/46, 239/47, 209/94, 231/56, 249/18, 209/08, 271/10, 231/16, 495/04, 277/70, 277/44, 311/18, 239/42, 295/12, 231/12, 307/91, 209/82, 307/68, 277/64, 285/06, 217/12, 215/38, 239/26, 237/28, 215/22, 277/62, 295/08, 317/22, 215/14, 333/16, 307/42, 277/26, 213/30, 213/70, 319/06, 487/04, 207/27, 211/22, 307/12, 309/06, 307/40, 277/64, 473/08, A61P43/00, 13/12, 9/10, 9/00